

Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. G. Töndury) und den Polikliniken
(Leiter: Prof. Dr. W. Schreiner) der Universitäts-Frauenklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Held)

**Unsere heutigen Kenntnisse über das Rubeolenvirus
und die Embryopathia rubeolica**

INAUGURAL-DISSERTATION

**zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich**

vorgelegt von

Urs Baertschi

von Zürich und Rüegsau BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Töndury und Prof. Dr. E. Held

ZÜRICH 1968



Fortschr. Geburtsh. Gynäk., Vol. 27, pp. 1—59
S. KARGER VERLAG, BASEL / NEW YORK 1966

Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. G. TÖNDURY) und den Polikliniken
(Leiter: PD. Dr. W. SCHREINER) der Universitäts-Frauenklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. HELD)

Unsere heutigen Kenntnisse über das Rubeolenvirus und die Embryopathia rubeolica

Von U. BAERTSCHI

I. Einleitung

Als der australische Augenarzt *Gregg* 1941 über eine «Epidemie» kongenitaler Katarakte unter 78 Kindern berichtete, deren Mütter in den ersten Monaten der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankt waren, wurde diese Krankheit, die bis anhin als harmloses Exanthem der Kindheit gegolten hatte, zu einem großen medizinischen, sozialen und nicht zuletzt auch ethischen Problem. Der kausale Zusammenhang zwischen Röteln und abnormer Entwicklung des Keimlings ist seither unzählige Male bestätigt worden: Tritt die Rötelninfektion bei der Mutter im ersten Trimester der Schwangerschaft auf, so ist dies verbunden mit einer signifikant größeren Häufigkeit von Spontanaborten, Totgeburten und kongenitalen Mißbildungen. Schon *Gregg* stellte fest, daß die Kinder nicht nur an Trübungen der Linse litten, sondern daß verschiedene Mißbildungen — die zusammenfassend als «Röteln-Syndrom» bezeichnet werden — die Folge der Einwirkung des Rubeolenvirus auf die intrauterine Entwicklung des Keimlings sein können. 44 der 78 Kinder hatten zusätzlich noch kardio-vaskuläre Störungen. Viele kamen überdies mit erheblichem Untergewicht zur Welt und erwiesen sich oft als schwer ernährbar. Häufig war auch ihre geistige Entwicklung verzögert. Diese Mißbildungen traten dabei isoliert oder in Kombination auf. Bald darauf wurde über Taubheit als ein Symptom des *Gregg'schen* Syndroms berichtet und neuere Studien ergaben sogar, daß geringe Grade von Hörbeeinträchtigung eine der häufigsten Folgen von kongenitalen Rubeolen sind.

Ein genaues Abschätzen des Risikos hingegen bot große Schwierigkeiten. Alle statistischen Erhebungen, ob retrospektiver oder pro-

spektiver Art, basierten auf der klinischen Diagnose Rubeolen, die leicht verpaßt oder auch zu häufig gestellt werden kann infolge Fehlens charakteristischer Zeichen und Symptome sowie der großen Variabilität in Aussehen und Ausdehnung des Rötelnexanthems. Von größter Bedeutung war deshalb die Isolierung und Charakterisierung des ätiologischen Faktors, nicht nur, um endlich Gewißheit zu haben, daß die Rötelninfektion tatsächlich durch ein Virus bedingt ist, sondern auch für das genaue Verständnis der Pathogenese und als Basis für die Ausarbeitung spezifischer diagnostischer Tests und prophylaktischer Maßnahmen, einer Vaccine.

Experimentell ist schon früh ein Virus — einen Begriff, den man damals noch gar nicht kannte, wegen der Ultrafiltrierbarkeit des Erregers aber etwas «Kleines» annahm — als ätiologischer Faktor vermutet worden. *Hess* (1914) gelang es, Affen mit Blut von Patienten, das kurz nach Ausbruch des Exanthems entnommen worden war, zu infizieren. *Hiro* und *Tasaka* (1938) übertrugen die Krankheit mittels gefilterter Nasenspülflüssigkeit von Rötelnpatienten auf Kinder. *Habel* gelang 1942 die Übertragung mit defibriniertem Blut und Nasenschleim auf Affen, wobei nach subcutaner, intravenöser, intranasaler und intraperitonealer Inoculation nach 7–9 Tagen die Mehrzahl der Versuchstiere in typischer Weise erkrankte. *Anderson* (1953) gelang es erstmals durch Inoculation von Rachenspülflüssigkeit eines Rötelnpatienten einen cytopathischen Effekt in Nierenzellkulturen des Rhesusaffen hervorzurufen, der allerdings unspezifisch war und nur quantitativ und nicht qualitativ ausgewertet werden konnte. Der auf diese Weise isolierte Faktor wurde durch Antikörper im Serum eines Rekonvaleszenten inaktiviert.

Den Beweis, daß es sich tatsächlich um ein Virus handelt, erbrachten 1962 gleichzeitig zwei Forschergruppen in den USA: *Parkman*, *Buescher* und *Artenstein* einerseits und *Weller* und *Neva* andererseits, indem beiden Gruppen unabhängig voneinander die Isolierung des Rubeolenvirus gelang.

II. Isolierungsmethoden

Das Rubeolenvirus läßt sich nach zwei grundlegend verschiedenen Techniken isolieren, einer direkten und einer indirekten. *Weller* und *Neva* wandten die erstere an, die auf der direkten Erkennung eines cytopathischen Effektes (CPE) in Primärkulturen menschlicher Am-

nionzellen beruht (*primary human amnion cell culture* = PHA-Kulturen). Die andere Möglichkeit des Vorgehens, die indirekte oder Ausschlußmethode, benützt die Tatsache, daß eine mit dem Rötelnvirus inoculierte Gewebekultur von Nierenzellen grüner afrikanischer Affen (*primary African green monkey kidney tissue culture* = GMK-Kulturen) auf eine Superinfektion mit Echovirus Typ 11 nicht anspricht, das heißt, daß das Rubeolenvirus die Fähigkeit besitzt, mit andern Viren zu interferieren. Dieses letztere Verfahren benützten *Parkman et al.* Sie sammelten Untersuchungsproben von Rachenspülflüssigkeit und Seren der akuten und Rekonvaleszenten-Phase von an Röteln erkrankten Rekruten. Nach Vorbehandlung mit einer Antibioticamischung wurden diese Proben in GMK-Kulturen inoculiert. Da während längerer Zeit kein CPE beobachtet werden konnte, infizierte man mit einer geschätzten 10 000 TCID₅₀ von Echovirus 11, um das Interferenzvermögen des Rubeolenvirus mit diesem Erreger aufzuzeigen. Das ausbleibende Wachstum des Echovirus 11, das sich in der Form eines für dieses Virus typischen CPE gezeigt hätte, wurde mit der Isolierung eines interferierenden Faktors, eben des Rubeolenvirus, gleichgesetzt. In 16 (80%) von 20 Fällen wurde auf diese Weise das Virus aus der Rachenspülflüssigkeit dargestellt. Den Forschern gelang es auch, neutralisierende Antikörper im Serum von Rekonvaleszenten nachzuweisen. In bestimmtem Verhältnis gemischte Virus-Serumlösungen und Kontrollvirusverdünnungen wurden in GMK-Kulturen inoculiert und nach einigen Tagen mit dem Challengevirus Echo 11 superinfiziert. Das Auftreten eines CPE, das heißt also das Ausbleiben des Interferenzphänomens, in den Virus-Serummischungen wurde als Beweis der Neutralisation des Rubeolenvirus durch im Serum vorhandene Antikörper angesehen. Dieselbe Methode wurde in der Folge für die Identifikation des Rubeolenvirus benützt.

Obwohl einfachere Verfahren für diagnostische Routinetests entwickelt werden müssen, verdanken wir diesen ersten, etwas komplizierten Methoden doch wertvolle Aufschlüsse. Patienten mit Röteln zeigen einen charakteristischen Titeranstieg neutralisierender Antikörper während der Krankheit (erstmalig ein Tag nach Ausbruch des Exanthems nachweisbar) und insbesondere in der Rekonvaleszenz: *Parkman* und seinen Mitarbeitern gelang es, bei 32 von 34 Patienten mit Rubeolen einen signifikanten, mindestens achtfachen Antikörpertiteranstieg aufzuzeigen. Die isolierten Virusstämme verhielten sich immunologisch gleich, so daß eine entsprechende Antigen-Homogenität angenommen werden darf.

Weller und *Neva* wandten die direkte Methode an, und es gelang ihnen erstmals im Oktober 1960 auf diese Weise einen Faktor aus dem Urin eines Knaben mit rubeolenähnlicher Krankheit zu isolieren, der darauf als Rötelnvirus identifiziert wurde. In den PHA-Kulturen konnte 20–30 Tage nach Inoculation — ein Zeitintervall, das mit zunehmender Passagenzahl immer kleiner wurde — eine typische cytopathische Wirkung beobachtet werden. Die Zellen nahmen anfänglich eine ovaläre, unregelmäßige Form an, bekamen dann zusehends amöboides Aussehen, bedingt durch die Ausbildung von Pseudopodien. Kerne waren keine mehr sichtbar, an deren Stelle fand man basophile Aggregationen. Auch entdeckte man eosinophile, cytoplasmatische Einschlusskörperchen. Innert 60–90 Minuten kam es meist zur totalen Desintegration der amöboiden Zellen. *Weller* und *Neva* arbeiteten ebenfalls einen auf diesem Prinzip beruhenden Neutralisationstest aus. Sie untersuchten 15 Serumpaare von Rötelnpatienten und konnten in allen einen deutlichen Titeranstieg feststellen. Die beiden Forschergruppen tauschten die isolierten Virusstämme untereinander aus. Die Tatsache, daß sie ein übereinstimmendes Verhalten nachweisen konnten, unterstreicht noch die vermutete Homogenität des isolierten antigenen Faktors.

Wie sieht das Rubeolenvirus aus? Welches sind seine Eigenschaften? Nach den Resultaten von Zentrifugation und Filtration der ersten Autoren zu schließen, ist das Rubeolenvirus relativ groß: in der Größenordnung von 100–300 m μ . *McCarthy et al.* berichten allerdings von infektiösen Viruspartikeln, die weniger als 100 m μ groß sein sollen. *Phillips et al.* prüften isolierte Viren mit dem Elektronenmikroskop: die Partikel sind von sehr variabler Morphologie, die Oberfläche mit den unregelmäßigen Vorsprüngen sieht derjenigen der Myxoviren ähnlich. Symmetrische Formen sind selten und deshalb Größenangaben schwierig: der kleinste Durchmesser variiert von 50–250 m μ . Der ausgeprägte Pleomorphismus dieser Partikel legt die Einteilung in die Untergruppe der Paramyxoviren nahe. Schon *Weller* und *Neva* sowie *Parkman et al.* beschrieben neben Interferenzfähigkeit und Wachstum in animalischen Geweben weitere Eigenschaften. Das Virus wird durch Hitze und organische Lösungsmittel zerstört, behält aber seine Infektiosität über mehr als ein Jahr, wenn es bei –60° gelagert wird. Es zeigt keine Haemadsorptions- oder Haemagglutinationsaktivität und ist für kleine Laboratoriumstiere nicht pathogen.

Die ersten Resultate von der erfolgreichen Isolierung des Rubeolenerregers wurden später von mehreren Forschergruppen bestätigt und zahlreiche Modifikationen sind ausgearbeitet worden. *Sever et al.* gelang es, das Virus in über 82 % aus Rachenabstrichen und Gurgelwasser von Rötelpatienten aus verschiedenen geographischen Regionen der USA zu isolieren. Sie benützten wie *Parkman* GMK-Kulturen und entdeckten das Virus dank seiner Fähigkeit, das Wachstum des Coxsackievirus A 9 zu blockieren. Neutralisierende Antikörper entwickelten über 90 % der Patienten. Die kanadische Gruppe von *Sigurdardottir et al.* zog zur Isolierung ebenfalls das Coxsackievirus A 9 zu Hilfe und erhielt ähnliche Resultate wie *Sever et al.* *Veronelli et al.* berichteten, daß das Interferenzverfahren auch in Gewebekulturen von Nierenzellen anderer Affen anwendbar ist. Bis heute konnte das Interferenzphänomen mit zahlreichen weiteren Viren aufgedeckt werden, zum Beispiel mit Parainfluenzavirus Typ A, Mumps-, Masern-, Sindbisvirus, mit vielen anderen Typen der Echo- und Coxsackieviren nicht aber mit Adenoviren.

So unspezifisch dieses Interferenzverfahren auch ist, zeigt es keine praktischen Nachteile, außer daß mittels serologischer Tests die «Identität des Isolierten» bewiesen werden muß. Dies ist bei der direkten Methode überflüssig, da sich das Virus in PHA-Kulturen an typischen Veränderungen erkennen läßt. Diese erscheinen allerdings recht langsam und sind schwierig zu sehen. *McCarthy et al.* überwand diese Schwierigkeit; sie benützten eine Zelllinie von Kaninchen-Nierenzellen (RK₁₃), die zudem den Vorteil bot, mit Sicherheit keine latenten Virusstämme zu enthalten. Diese Kultur erwies sich als sehr empfindlich gegenüber dem Rubeolenvirus, welches nach der 10. Passage schon am 3. Tag die Bildung von charakteristischen Microfoci bewirkt: zuerst entstehen infolge Zellproliferation kleine Rundherde, die vom 3. Tag an zunehmend Tendenz zur Degeneration zu zeigen beginnen. Sie verfallen schließlich und amorphe Massen bleiben zurück. Die umgebenden Zellen nehmen eine längliche Form an, es bilden sich Vakuolen und zuletzt verschwinden die Zellkonturen, so daß sich die Zellschicht um die Foci herum lichtet. Diese Veränderungen führen zu den von *Taylor-Robinson et al.* beschriebenen «Macroplaques»: es sind dies von Auge sichtbare «Löcher» von 2–4 mm Durchmesser und schießscheibenähnlichem Aussehen. Der zentrale Punkt entspricht dem anfänglichen Proliferationszentrum und die umgebende Aufhellungszone ist eine Folge der zugrunde gegangenen Zellen. Es erwies sich, daß die Anzahl Microfoci am 3. Tag und die

Anzahl Macroplaques am 5.–7. Tag der initial inoculierten Virusmenge ungefähr proportional ist. *McCarthy* und seine Mitarbeiter waren es auch, die erstmals das Virus aus Biopsiematerial von Lymphknoten isolierten. *Günalp* beschrieb einen typischen, sehr schnell auftretenden CPE in einer speziellen Zelllinie von Primatenniere: GMK, AH-1. Verschiedene Virusstämme zeigten immer dasselbe Resultat: am 7. Tag der 5. Passage traten charakteristische Veränderungen an den Zellen auf, und am 12.–15. Tag waren 80 % der ganzen Zellschicht zerstört.

Leerhøy berichtete neulich über eine schon am 4. Tag sichtbare Degeneration in einer Linie von Corneazellen des Kaninchens. Nach 8–10 Tagen war die ganze Schicht befallen und in Zerstörung begriffen.

III. Praktische Auswirkungen der Isolierung

Der Umstand, daß die Versuche der Isolierung des Rötelnvirus endlich von Erfolg gekrönt waren, hatte mehrere praktische Konsequenzen. So gelang es nicht nur während der ausgedehnten Rötelnepidemie 1964 in den USA an vielen Orten den ätiologischen Faktor sicherzustellen und somit erstmals die klinische Diagnose durch eine Laboruntersuchung zu verifizieren, sondern es unternahmen auch verschiedene Forscher den Versuch, das Virus experimentell auf Freiwillige zu übertragen oder aus Abortmaterial und von Kindern zu isolieren, deren Mütter in den ersten Monaten der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankt waren.

Brody et al. berichteten über die Rötelnepidemie 1963 auf der Insel St. Paul in Alaska. Die letzte Epidemie fiel ins Jahr 1941. Bei praktisch allen Einwohnern, die vor der Epidemie noch keine Antikörper besaßen, wurde nach der Erkrankung ein erhöhter Titer festgestellt; die serologische Konversionsrate betrug nahezu 90 %. Es wurde kein Fall von klinisch manifesten Rubeolen über 25 Jahren registriert, so daß man annehmen darf, daß eine durchgemachte Rötelninfektion eine sehr solide Immunität hinterläßt. Klinisch interessant ist auch, daß typische Röteln mit Exanthem in der Altersgruppe der 15–19-jährigen zu 90 % vorkamen, bei Kindern zwischen 10 und 14 Jahren zu 50 % und unter 10 Jahren zu nur 40 %. Bei einer speziellen Studiengruppe von 23 Mädchen und ebensoviel Knaben unter 19 Jahren wurde während der Epidemiespitze täglich ein Rachenabstrich genommen sowie mehrere Blutproben. Alle 46 waren noch

nicht immun gegen Rubeolen; alle wurden infiziert und entwickelten in der Rekonvaleszenz neutralisierende Antikörper. Bei 60 % traten die Röteln mit Exanthem auf, wobei das Virus aus dem Rachen bis 13 Tage vor und 6 Tage nach Auftreten des Ausschlags isoliert werden konnte; Antikörper wurden schon am 1. Tag nach dem Exanthem nachgewiesen. Von besonderem Interesse ist aber, daß man in 40 % Rubeolen ohne Exanthem diagnostizierte und das Virus vor und nach Auftreten der geschwollenen Lymphknoten isolieren konnte. Antikörper gelang es, erstmals 5 Tage nachher nachzuweisen. Diese große Häufigkeit von klinisch inapparenten Rubeolen erklärt, warum es so schwierig ist, die Ausbreitung der Infektion unter Kontrolle zu halten und insbesondere gravide Frauen vor der Exposition zu bewahren.

Von mehreren Autoren sind klinische Merkmale und Laborbefunde nach experimenteller Übertragung der Rubeolen auf Kinder beschrieben worden. *Schiff* und seine Mitarbeiter infizierten 10 Freiwillige ohne Antikörper und 8, die bereits solche besaßen, intranasal mit einer Suspension von in vitro gezüchtetem Virus. Alle 10 Empfindlichen erkrankten und entwickelten am 12. Tag ein typisches Rötelnexanthem, währenddem bei keinem der Freiwilligen mit Antikörpern klinische Anzeichen oder Labortests einen Hinweis auf eine Erkrankung gaben. Bei den Infizierten gelang es, das Virus vom 4.–17. Tag nach Inoculation aus dem Nasopharynx und vom 6.–12. Tag, das heißt bis zum Erscheinen des Ausschlags, aus dem Serum zu isolieren. Antikörper wurden erstmals 1 Tag nach dem Exanthem festgestellt, in der Rekonvaleszenz besaßen alle vier- und mehrfache Titer.

Giles et al. übertrugen 120 Kindern mit negativer Rötelnanamnese Serum, das sie Patienten mit typischer Rötelerkrankung entnommen hatten. Sie machten die gleichen Feststellungen wie *Schiff et al.*, konnten das Virus aber zusätzlich 3 Tage vor bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems aus dem Stuhl isolieren. Dieser Gruppe gelang es auch, das Virus von klinisch inapparenten Fällen zu isolieren. *Balsamo et al.* inoculierten 58 Kindern das Serum Infizierter intramuskulär und diagnostizierten nach einer Inkubationszeit von 12–15 Tagen bei 41 % der Kinder typische Rubeolen. Die Resultate der Laboruntersuchungen entsprechen den obigen.

Green et al. stellten etwas ausgedehntere Übertragungsversuche an. Diejenigen Versuchspersonen mit bereits feststellbarem Antikörpertiter sind vor einer Infektion bewahrt worden, wogegen 46 (85 %)

von 54 Empfindlichen erkrankten. Eine intramuskuläre Inoculation kontaminierte 100 % der Nicht-Immunen, währenddem nur 7 von 10 (3 davon ohne Exanthem) infiziert wurden, wenn man das Virus mittels eines Sprays in den Pharynx spritzte. Es erwies sich auch, daß nach einem Kontakt von mehreren Tagen 16 von 17 Exponierten erkrankten, wobei subklinische Röteln 5 mal durch den Virusnachweis erkannt wurden. Dagegen zeigte sich ein einmaliger, kurzer Kontakt als praktisch unwirksam; es ist dies in Übereinstimmung mit der allgemeinen Annahme, daß Röteln nur wenig contagiös sind. Anzumerken bleibt noch, daß Kinder mit experimentell übertragenen Rubeolen ansteckend sind. Klinisch von Bedeutung ist, daß die Schwellung der suboccipitalen und retroaurikulären Lymphknoten sich im allgemeinen 8 Tage nach Inoculation palpieren läßt, das Exanthem aber erst eine Woche später auftritt. Das Virus selbst konnte im Pharynx bis 7 Tage vor und — dies aber weniger häufig — bis 14 Tage nach dem Erscheinen des Ausschlags nachgewiesen werden, im Serum während der 6 Tage vor dem Auftreten des Exanthems. Diese Resultate haben insofern ihre Richtigkeit, als sie der logischen Beziehung zwischen der Dauer der Viraemiephase einerseits und dem Anstieg des Antikörpertiters anderseits gerecht werden. Die zeitlichen Zusammenhänge zwischen

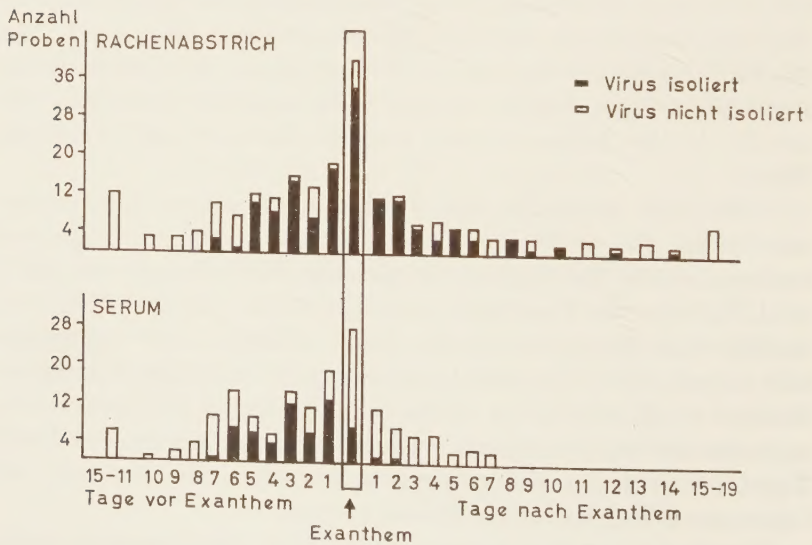


Abb. 1. Experimentell übertragene Röteln — Beziehung zwischen Viruspräsenz in Nasopharynx sowie Blut und dem Auftreten des Exanthems (Green et al.).

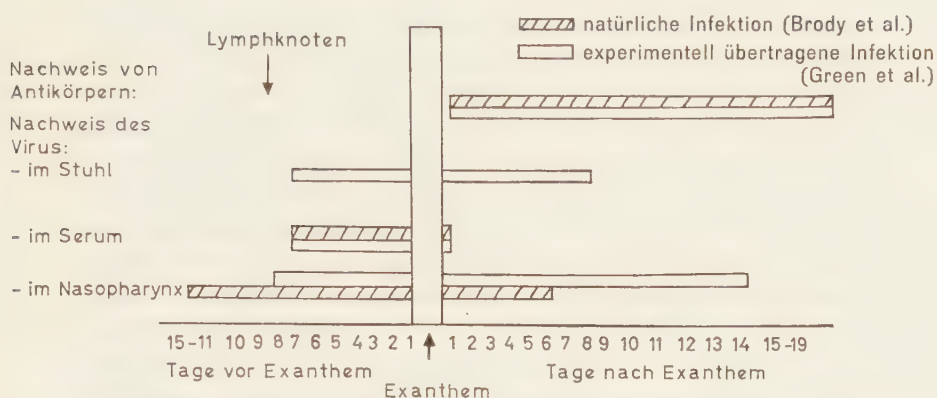


Abb. 2. Graphischer Vergleich der serologischen und virologischen Befunde bei natürlicher und experimentell übertragener Rötelninfektion (nach den Resultaten von Brody et al. und Green et al.).

diesen klinischen und virologischen Befunden sind in den Abbildungen 1 und 2 graphisch dargestellt. Zum Vergleich sind in Abb. 2 auch von einer natürlichen Infektion herrührende Angaben (nach Brody et al.) miteinbezogen worden. Bei dieser Patientengruppe wurde der oft als fraglich beschriebene Effekt von Gamma-Globulin erneut einer Prüfung unterzogen. Es ist möglich, daß eine solche Therapie oder Prophylaxe die klinischen Manifestationen der Infektion unterdrückt, eine Viraemie wird aber nicht verhindert. Die Zahlen sind jedoch noch zu klein, um allgemein geltende Schlüsse daraus zu ziehen.

Die Versuche von experimenteller Übertragung zeigen, daß abgesehen von einer Verkürzung der Inkubationszeit um ungefähr 5 Tage keine Unterschiede zwischen natürlich und künstlich übertragener Krankheit bestehen; sie bestätigen auch, daß die im Verlaufe einer natürlichen Infektion erworbenen Antikörper vor einer Reinfektion schützen, weisen aber darauf hin, daß das Zeitintervall der potentiellen Infektiosität länger ist als man bis anhin vermutet hat.

In vieler Hinsicht waren die Untersuchungen von fetalen Geweben und Kindern mit Zeichen der Embryopathia rubeolica sehr aufschlußreich. Selzer gelang es erstmals, bei einem Keimling von 20 mm SSL und dessen Chorion, die 10 Tage nach Ausbruch des Exanthems bei der Mutter abortiert worden waren, das Rubeolenvirus nach der Ausschlußmethode zu isolieren. Zahlreiche Gewebe wurden histologisch

untersucht. Man fand in den Zellen ovaläre, cytoplasmatische Einschlußkörperchen von kleiner Größe und einige basophile Körner, die sehrwahrscheinlich von degeneriertem Kernmaterial stammten. Chromosomenanomalien konnten keine festgestellt werden. *Heggie* und *Weir* berichteten von der gelungenen Isolierung des Rubeolenvirus bei einer Frau, bei der das Exanthem 13 Tage nach Konzeption auftrat, und bei deren Foetus, der 57 Tage später durch Interruptio gewonnen wurde. Leider ließen sich die fetalen Gewebe wegen zu großer mechanischer Verletzung nicht histologisch untersuchen. Der mütterliche und fetale isolierte Faktor waren serologisch identisch. Somit ist die intrauterine Virusübertragung von einer rötelnkranken Mutter auf ihren Foetus erstmals direkt bewiesen worden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß man das Virus noch nach 57 Tagen im Keimling feststellen konnte, und die beiden Autoren sehen darin eine Erklärung für die oft multiplen Schädigungen bei Kindern mit dem Röteln-Syndrom. Daß aber das Virus noch viel länger im Keimling persistieren kann, bewiesen *Kay et al.*, als sie dieses von einem Foetus, der 4 1/2 Monate nach Ausbruch des Exanthems bei der Mutter durch Hysterotomie gewonnen wurde, zu isolieren vermochten.

Den Beweis, daß die fetale Infektion während der ganzen Schwangerschaft und insbesondere noch bei Geburt vorhanden sein kann, lieferten *Monif et al.*, als sie zu Beginn des Jahres 1965 in mehreren Organen von 3 Kindern, die mit Zeichen von kongenitalen Rubeolen gestorben waren, das Virus noch entdecken konnten. Nach den üblichen Methoden gelang der Virusnachweis in den Homogenisaten von Lunge, Leber, Gehirn, Nieren, Milz, Pancreas, Nebennieren, Schilddrüsen, Thymus und Auge. Das disseminierte Auftreten des Virus steht mit der Erfahrung in Einklang, daß bei vielen dieser Organe schon Schädigungen festgestellt werden konnten.

Eine Frage schien von ganz besonderem Interesse: Kommt es nach pränataler Infektion des Keimlings mit dem Rubeolenvirus zu einem Zustand immunologischer Toleranz? Drei Möglichkeiten sind bei intrauterin infizierten Kindern in Betracht zu ziehen: Die Kinder können bei Geburt gegen Röteln immun sein; sie können ohne Antikörper, aber mit der Fähigkeit, bei späterer natürlicher Infektion solche zu bilden, geboren werden, oder aber sie sind unfähig, überhaupt Antikörper zu bilden, das heißt sie wären immunologisch tolerant gegenüber dem Rötelnvirus. *Plotkin et al.* untersuchten erstmals auf diese Frage hin 11 Kinder mit typischen Zeichen der Rötelnembryopathie, bei welchen zuvor das Virus nachgewiesen worden war.

Die Mehrzahl besaß neutralisierende Antikörper, die nicht wie die diaplazentar übertragenen Immunkörper der Mutter in den ersten Lebensmonaten verschwanden. Es scheint also, daß Kinder mit kongenitalen Rubeolen immunologisch von andern nicht differieren und bereits intrauterin aktiv Antikörper bilden.

Wenn es bei diesen Kindern aber zu Antikörperbildung kommt, so sollte eine retrospektive Diagnose von kongenital erworbenen Rubeolen mittels serologischer Methoden möglich sein. Dieser Gedanke lag den Nachforschungen von *Weller et al.* zugrunde. Eine Gruppe von Kindern aus dem Kinderspital Boston im Alter zwischen $\frac{1}{2}$ und 20 Jahren, die Mißbildungen zeigten, wie sie nach kongenitalen Rubeolen auftreten, und eine Vergleichsgruppe von Kindern, die zur selben Zeit hospitalisiert waren und unter welchen sich 15 mit Herzmißbildungen ohne Beziehung zu Röteln befanden, wurden serologisch auf Antikörper getestet. 16 von 19 Kindern aus der Altersgruppe $\frac{1}{2}$ –12 Jahre mit einer positiven Anamnese und Zeichen von kongenitalen Rubeolen hatten neutralisierende Antikörper, dagegen nur 4 von 25 aus der Kontrollserie. Berücksichtigt man nur die $\frac{1}{2}$ –6-jährigen Kinder, so haben 11 von 13 der Rubeolengruppe Antikörper und nur 2 von 20 der Kontrollserie. Man darf also annehmen, daß die intrauterine Exposition zur Bildung von Antikörpern führt, die über Jahre persistieren können. 3 Kinder aus der Rubeolengruppe hatten keine Antikörper: davon ist ein wegen Skeletdeformitäten verdächtiger Fall wohl fälschlicherweise in diese Gruppe geraten. Bei den beiden andern ist eine falsche Diagnose ebenfalls nicht sicher auszuschließen; vielleicht handelt es sich aber auch um Foeten mit immunologischem Unvermögen. Bei retrospektiver Diagnose muß in Bezug auf potentielle Fehlerquellen immer bedacht werden, daß einerseits in den ersten 6 Lebensmonaten von der Mutter auf das Kind diaplazentar transferierte Antikörper nachweisbar sein können und anderseits mit zunehmendem Alter die Möglichkeit einer natürlichen Infektion mit Bildung von Antikörpern zunimmt. Interessant sind in dieser Hinsicht auch die Ergebnisse von *Butler* und seinen Mitarbeitern. Bei 70 im Alter von 1–3 Jahren untersuchten Kindern mit positiver Rötelnanamnese, bei denen bei Geburt keine Anomalien festgestellt worden waren, fand man 12 mal Taubheit und 8 Fälle von Chorioretinitis; praktisch alle (90 %) besaßen Antikörper gegen das Rubeolenvirus. Im Serum von 42 % der übrigen Kinder waren ebenfalls Antikörper vorhanden, aber nur bei 5.6 % der Kinder einer Kontrollgruppe. Es bestätigt dies also, daß die Infektion beim Embryo ebenso still ver-

laufen kann wie bei Kindern, bei denen ja oft Symptome fehlen. Antikörper werden aber in beiden Fällen gebildet.

Zahlreichen andern Forschergruppen ist es seit dem Erscheinen der ersten Berichte gelungen, das Virus aus Feten zu isolieren. *Alford et al.* untersuchten 51 therapeutische Aborte (die Mehrzahl aus der Epidemie in Boston 1964). Die Isolierung aus Plazenta, Amnionflüssigkeit, Gehirn, Herz, Skelettmuskel und Blut gelang in 63 % der Fälle von 1964. Die Antikörpertiter im Serum der Feten waren tief, die der Mütter dagegen sehr hoch. Zudem wurden 4 Kinder mit dem Röteln-Syndrom bei Geburt untersucht. Das Virus konnte bei 3 Kindern isoliert werden, die Antikörpertiter waren sehr hoch (höher als bei der Mutter). In 61 % der Fälle, in denen sowohl Plazenta und Foetus der Untersuchung zugänglich waren, gelang es, das Virus aus der Plazenta zu isolieren und in 30 % auch aus den fetalen Geweben (berücksichtigt man nur das durch Hysterotomie gewonnene Material, um eine Fälschung infolge Kreuzkontamination auszuschließen, so sind die Zahlen 67 % resp. 22 %). Die Tatsache, daß das Virus viel häufiger nur aus der Plazenta isoliert werden kann, ist einerseits eine mögliche Erklärung für die höhere Spontanabortrate nach Rubeolen, anderseits dafür, daß nicht jede Mutter in dieser Situation ein mißbildetes Kind zur Welt bringen muß; oder mit andern Worten: im 1. Fall wird die Plazenta so stark geschädigt, daß der Keimling abstirbt, und im 2. Fall widersteht die Plazenta der Infektion und bewahrt den Keimling vor einer intrauterinen Erkrankung. In den Fällen aus den ersten 8 Wochen konnte das Virus viel häufiger aus Plazenta und Foetus isoliert werden als in jenen aus den zweiten 8 Wochen; ein besonders schwerwiegender Umstand, wenn man bedenkt, daß die kritische Phase der intrauterinen Entwicklung in die ersten 50–60 Tage fällt. *Sever et al.* isolierten das Virus bei 15 (60 %) von 25 Feten aus Plazenta, Amnionflüssigkeit, Herz, ZNS und allen andern größern innern Organen. Der auffallendste Befund war dabei, daß in der Amnionflüssigkeit 4 mal höhere Titer gefunden wurden als in den fetalen Geweben. *Monif et al.* untersuchten 50 Embryonen, die wegen Rubeolen der Mutter in den ersten Monaten der Gravidität durch Interruptio gewonnen worden waren. In 32 (64 %) Fällen gelang die Isolierung des Virus und zwar konnte es erneut in fast allen Organen gefunden werden, eine Tatsache, die nach der Autoren Meinung die Theorie einer direkten Wirkung des Virus auf die Zelle bestätigt.

Im Jahre 1964 wurden die USA von der größten Rötelnepidemie seit 2 Jahrzehnten heimgesucht. Viele Studiengruppen untersuchten

Kinder mit Stigmata des Röteln-Syndroms. Neben den klassischen Symptomen fand man auch in einem sehr hohen Prozentsatz Thrombocytopenie und Purpura, Hepatosplenomegalie, Verkalkungsstörungen der langen Röhrenknochen. Es soll auf diese, im Zusammenhang mit Rubeolen erstmals beschriebenen Symptome weiter hinten eingegangen werden. *Rudolph et al.* beschrieben in ihrem Bericht 25 Säuglinge mit Röteln-Syndrom (mittleres Geburtsgewicht 2083 g) aus Houston. Bei 11 Kindern gelang der Virusnachweis in den ersten 14 Tagen nach der Geburt in Rachenspülflüssigkeit und Stuhl, bei 3 Kindern nur im Urin und zwar in der 5., 6. und 8. Woche. Etwas ausgedehntere virologische Studien unternahmen *Phillips et al.* bei 85 Kindern aus demselben Epidemiegebiet. Das Virus konnte während der ersten 100 Lebenstage aus Rachen, Stuhl und insbesondere aus Liquorproben wiederholt isoliert werden; die Isolierungsrate sank allerdings mit zunehmendem Lebensalter. Wichtig ist dabei, daß auch normale Kinder (mit positiver Rötelnanamnese der Mutter) das Virus zur Zeit der Geburt ausscheiden können. *Korones et al.* gelang es, das Virus aus Leberbiopsiematerial zu isolieren. *Banatvala et al.* sammelten Fälle von Kindern mit Zeichen der Rubeolenembryopathie und normalen Kindern von Müttern, die angaben, während der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankt gewesen zu sein. Bei 90 % der geschädigten Kinder gelang der Virusnachweis im Rachen, erstmals auch im Conjunctivalabstrich. Von 14 am Tage der Geburt für normal befundenen Kindern konnte 10 mal kein Virus isoliert werden, 4 mal aber war der Nachweis positiv. Alle diese Kinder waren kontagiös.

So kommen diese Forscher alle zum gleichen Schluß, nämlich, daß es sich bei der kongenitalen Rötelnkrankung um eine chronische Infektion handelt, die das Neugeborene schon in utero erworben hat. Die Anomalien sind dabei das Resultat einer direkten, destruktiven Einwirkung des Virus auf die fetalen Gewebe und Organe; ihr Ausmaß wird bestimmt durch die Virulenz des Virus, die Infektionsdosis und Reaktionsweise des Keimlings, schließlich auch vom Entwicklungsstadium, in dem sich dieser gerade befindet. Die Frage, ob die Mißbildungen nach Rubeolen durch Chromosomenanomalien, wie es von *Wiedemann* postuliert wird, bedingt sein können, muß nach den Berichten von *Selzer*, *Neu et al.* und *Valenti* wohl mit «nein» beantwortet werden. Viele Zellen sind diesbezüglich ausgezählt worden, ohne daß je eine Veränderung von Form oder Anzahl beobachtet werden konnte. Es bleibt allerdings noch abzuwarten, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der von *Plotkin et al.* in embryonalen Zell-

kulturen beobachteten Zellteilungshemmung mit Chromosomenbrüchen und den Geschehnissen *in vivo* besteht.

Welches sind nun aber die pathologischen Veränderungen, die das Virus im sich entwickelnden Keimling bewirkt? Die einzige Möglichkeit, um dieser Frage näher zu kommen, besteht in einer exakten histologischen Untersuchung von Feten, die durch Unterbrechung gewonnen oder die spontan abortiert wurden. *Töndury* berichtete 1962 in seinem Buch «Embryopathien: über die Wirkungsweise von Viren auf den menschlichen Keimling» über die einzige, 37 Fälle umfassende Untersuchungsserie dieser Art. Die Zahl der Fälle hat sich seither auf 74 ausgedehnt. Über die Befunde dieser neulich untersuchten Keimlinge soll im nächsten Kapitel berichtet werden.

IV. Ergebnisse der histologischen Untersuchung von 74 Keimlingen

Vorbemerkung

Wie es sich in zahlreichen Experimenten erwiesen hat, hängt die Reaktionsweise einer bestimmten Organanlage des Keimlings viel mehr von der Phase der Entwicklung, in welcher sie sich im Augenblick der Schädigung befindet, und dem entsprechenden Differenzierungsgrad ab, als von der Art der Schädigung selbst. Die verschiedenen Abschnitte, in die die Keimentwicklung zwischen Konzeption und Geburt eingeteilt wird, sollen deshalb kurz präzisiert werden. Als *Kyematogenese* bezeichnet man die ganze intrauterine Entwicklungszeit von der befruchteten Eizelle bis zur Geburt, wobei der Begriff «*Kyema*» die Frucht wie auch ihre Hüllen und Anhangsorgane einschließt. Die erste Phase, die *Morpho- oder Blastogenese*, dauert von der Befruchtung des Eies bis ungefähr zum 18. Tag und führt zur Bildung der Blastocyste, dann über die Umformungsprozesse während der *Gastrulation* zur drei-blättrigen Keimanlage. Störungen in dieser Phase, *Blastopathien* genannt, führen entweder zum Absterben des Keimlings oder aber er entwickelt sich weiter, dank des noch vorhandenen Regulationsvermögen ohne große Beeinträchtigung. Die weitest- und größte Gefahr droht dem Keimling in der darauffolgenden Phase: der *Organo- oder Embryogenese*, die sich vom 18. Tag bis zum Ende des 1. Trimesters erstreckt, deren empfindlichster Abschnitt aber das Zeitintervall von der 4.–8. Woche ist. Hier kommt es zur Umformung

der Keimscheibe zum Embryo und zur Herausbildung der einzelnen Organe. Störungen, welche diese Periode betreffen, werden Embryopathien genannt und als Virusembryopathie insbesondere wird der Folgezustand nach einer Viruseinwirkung auf den Embryo in der Phase der Embryogenese bezeichnet. Der Übergang zum 3. und letzten Stadium, der Fetogenese, ist unscharf. Dieses kann nach *Töndury* in eine frühfetale (bis zum 7. Monat) und in eine spätfetale Phase unterteilt werden. Eine Schädigung während dieser Periode führt zu einer Fetopathie. Da gegen Ende dieses Entwicklungsabschnittes die Abwehrfähigkeit des Feten gegenüber einem Infekt stark zunimmt, verläuft eine Infektionskrankheit, zumal beim älteren Feten, ähnlich wie beim Neugeborenen. Eine solche Reaktionsfähigkeit besitzt der Embryo noch nicht und nie konnten zum Beispiel Zeichen einer entzündlichen Reaktion beobachtet werden. Zudem durchläuft jede Organanlage eine Entwicklungsphase, in welcher ihr Wachstum und Metabolismus stark aktiviert sind. In dieser «kritischen» Phase zeigt sich das Gewebe gegenüber äußeren Einflüssen besonders wenig resistent und so ist es auch auf eine Viruseinwirkung besonders empfindlich. Je höher der Differenzierungsgrad eines embryonalen Gewebes ist, desto größer ist die Gefahr einer schädigenden Beeinflussung der Entwicklung. Es ist daher gut verständlich, daß das Virus nur dann Mißbildungen hervorbringen kann, wenn es während der Phase der Entstehung der Primitivorgane, eben der Organogenese, einwirkt.

Die pathologischen Befunde

Die Befunde bei 74 Keimlingen, die mehrheitlich von therapeutischen Aborten stammten, sind in Tabelle I zusammengestellt und zwar nach der Schwangerschaftswoche gegliedert, in der die Infektion der Mutter erfolgte. Darin eingeschlossen sind die 37 Fälle, über welche *Töndury* 1962 berichtete. Er fand damals eine hohe Mißbildungsrate: nur 10 Embryonen waren normal und 27 zeigten mehr oder weniger ausge dehnte, typische Schädigungen. Die Befunde an 12 Keimlingen, die im Verlaufe einer Rötelnepidemie in Wien (1961) durch Interruption gewonnen wurden, konnten damals in die 1. Zusammenstellung nicht mehr aufgenommen werden ($\frac{3}{4}$ der Embryonen waren geschädigt). Als Folge der Erhöhung auf 74 Fälle hat sich nun eine Korrektur nach unten ergeben. Bei 50 der 74 Keimlinge wurden pathologische Veränderungen gefunden, 23 waren normal. 1 Keimling mußte wegen

Tabelle 1. Zusammenstellung der pathologischen Befunde bei 74 Keimlingen, gegliedert nach Alter im Zeitpunkt der Rubeolen bei der Mutter.

Foetus	Alter in Tagen post menstruationem		Organschäden
	bei mütterlicher Infektion	bei Beendigung der Gravidität	
1-(1271)	18, 3. W.	68	Skelettmuskelschaden; li. Ductus cochlearis; Myocardnekrosen im li. Vorhof, Endothelnekrosen in der Aorta.
2-(1416)	19, 3. W.	60	Myocardnekrosen; Pigment, Speicherung in Endothelien und Leber; Epithelnekrosen in Trachea; Verklebung der Pars iridis retinae mit Linsenepithel; interstitielle Blutungen.
3-(917)	20, 3. W.	50	keine Befunde
4-(1496)	20, 3. W.	70	Linsen; Myocardnekrosen in Vorhöfen, Emboli; Skelettmuskelnekrosen; Blutung in Anlage des Nucleus caudatus; Riesenzellen.
5-(1472)	21, 3. W.	82	Bezüglich Rubeolen ohne Befund; Spina bifida lumbo-sacralis.
6-(1191)	3. Woche	? (6 mm SSL)	Herzmuskelnekrosen.
7-(1418)	22, 4. W.	62	Myocardnekrosen und Endocardreaktion; Nekrosen im Zwerchfell, Augen- und Skelettmuskeln.
8-(1515)	25, 4. W.	104	Intrauterin abgestorben: Mazerationsgrad III. Fehlendes Septum I, dünne Vorhofswände.
9-(1411)	26, 4. W.	69	Innenohr; Blutungen im Gehirn; Endocardreaktion; Detritus in Arterien.
10-(787)	26, 4. W.	104	Myocardnekrosen, nicht verschlussfähiges Foramen ovale.
11-(1465)	27, 4. W.	78	Myocardnekrosen, Endocardreaktion; embolischer Detritus, Riesenzellen im Blut.
12-(1067)	30, 5. W.	66	Wachstumsrückstand; Linsen, Faltenretina; Skelettmuskelschaden.
13-(1417)	31, 5. W.	123	Myocardnekrosen, Endocardschäden; Emboli, Pigment.
14-(1503)	34, 5. W.	66	Fraglicher Linsenschaden, Faltenretina; Herz für Untersuchung fehlend.
15-(293)	35, 5. W.	50	keine Befunde

Foetus	Alter in Tagen post menstruationem		Organschäden
	bei mütterlicher Infektion	bei Beendigung der Gravidität	
16-(1506)	35, 5. W.	60	Linsen; Innenohr; Plasmaklumpen im Blut.
17-(1051)	35, 5. W.	73	Linsen, Unterbruch im Pigmentepithel, Skleradefekt; Herz: offenes Ostium II; Muskelschaden; Hirn.
18-(B.M.)	35, 5. W.	80	Linsen, Verklebung von Iris mit Linsenepithel; Herz: inkomplettes Septum II.
19-(1495)	35, 5. W.	105	Fraglicher Linsenschaden; unklare Septensituation; Pigment, Riesenzellen.
20-(641)	35, 5. W.	108	Linsen; Herz: Myocardschaden, kein Septum II.
21-(1030)	39, 6. W.	66	Linsen; Gehirnblutungen.
22-(1457)	39, 6. W.	80	Nekrosen in Aorta ascendens und Pulmonalarterie.
23-(1502)	39, 6. W.	116	Linsen; Plasmaklumpen im Blut; dünne Vorhofswände, abgehobenes Endothel in Aorta.
24-(R. V.)	41, 6. W.	137	Herz: sehr dünne Vorhofswände, kein Septum II, weites Ostium II. Spontanabort.
25-(1574)	42, 6. W.	57	Deutliche Endocardreaktion im Ausflußrohr und Septumbereich. Gehirnmißbildung.
26-(1576)	42, 6. W.	77	Massive Nekrosen in Vorhöfen; fraglicher Linsenschaden.
27-(1391)	42, 6. W.	83	Zahnanlagen; Gehirnmißbildung; Nekrosen der Skelettmuskeln.
28-(Schi)	42, 6. W.	264	Spontangeburt, Tod nach 40 Min. Linsen; Herz: rudimentäres Septum II, dünne Vorhofswände; Innenohr- und Zahnschaden.
29-(913)	43, 7. W.	78	keine Befunde
30-(H 49)	43, 7. W.	83	Fragliche Emboli aus Chorion in Herzlumina, Organe an und für sich ohne Befund.
31-(625)	44, 7. W.	60	Linsen; Herz: fehlendes Septum II.
32-(Bü)	44, 7. W.	276	Linsen, Irisrückfläche mit Linsenepithel verklebt. Totgeburt.
33-(1550)	45, 7. W.	79	Linsenschaden; rudimentäres Septum II, partiell zerstörtes Septum I.

Foetus	Alter in Tagen post menstruationem		Organschäden
	bei mütterlicher Infektion	bei Beendigung der Gravidität	
34-(656)	46, 7. W.	74	Linsen; Innenohrschaden; Skeletmuskelschaden; Hirn.
35-(1408)	46, 7. W.	81	Fragliche Innenohr- und Zahnschädigung.
36-(1504)	47, 7. W.	57	Linsenschaden; Epithelschaden im Ductus cochlearis.
37-(233)	47, 7. W.	68	Linsen; Hirn; Skeletmuskelschaden.
38-(1570)	47, 7. W.	91	Linsen; Myocardnekrosen, Endocardreaktion, Nekrosen in Wand der Aorta.
39-(1467)	48, 7. W.	60	keine Befunde
40-(1513)	48, 7. W.	89	keine Befunde
41-(1367 a)	49, 7. W.	65	Linse; Blutungen; arterielle Embolien; Herz: Endocardveränderungen, -nekrosen.
42-(1372)	50, 8. W.	88	keine Befunde
43-(K. M.)	51. 8. W.	68	Linsen; Herz: Foramen supraseptale.
44-(1409)	52, 8. W.	80	Myocardnekrosen; massive Skeletmuskelnnekrosen; Blutungen.
45-(488)	52, 8. W.	80	keine Befunde
46-(1021)	52, 8. W.	84	Linsen, Rosettenretina links; Herz: rudimentäres Septum II.
47-(1005)	52, 8. W.	84	Linsen.
48-(1147)	53, 8. W.	66	Wachstumsrückstand; Linsen; Herz: Myocardschaden, offenes Foramen supraseptale.
49-(1407)	54, 8. W.	71	keine Befunde
50-(380)	54, 8. W.	81	Linsen; komplizierte Gehirnmißbildung; Herz; Myocardnekrosen.
51-(1368)	54, 8. W.	99	Linse; Muskelschaden; Ductus cochlearis; Endocardveränderungen.
52-(1463)	54, 8. W.	99	Sehr viel Pigment; Organe ohne Befund.
53-(915)	56, 8. W.	77	Linsen, Retina; Herz: Myocardnekrosen; Skeletmuskelschaden. Verklebung Iris/Linsenepithel.
54-(1517)	56, 8. W.	?	Fraglicher Linsenschaden; Rudimentäres Septum II.

Foetus	Alter in Tagen		Organschäden
	post menstruationem bei mütterlicher Infektion	bei Beendigung der Gravidität	
55-(1290)	60, 9. W.	77	keine Befunde
56-(1414)	61, 9. W.	73	Blutungen, Pigmentspeicherungen in Endothelien; kleine Herde von Myocardnekrosen, Endocardreaktion; fraglicher Linsenschaden.
57-(990)	63, 9. W.	90	Linsen; Mikrocephalie; rudimentäres Septum II.
58-(1469)	63, 9. W.	73	Zelldetritus in Arterien, viel Pigment; intersti- tielle Blutungen; Skelettmuskelschaden.
59-(501)	63, 9. W.	98	Linsen; Hirn; kollabierter Ductus cochlearis; Herz: Myocardnekrosen, Blutungen.
60-(1571)	64, 10. W.	86	Linsen; Myocardnekrosen.
61-(1415)	65, 10. W.	81	keine Befunde
62-(1583)	65, 10. W.	90	keine Befunde
63-(1130)	65, 10. W.	107	keine Befunde
64-(1410)	68, 10. W.	82	Herz: massive Myocardnekrosen, Endocard- reaktion; fraglicher Innenohrbefund; Muskel- schaden.
65-(1449)	68, 10. W.	84	Myocardnekrosen, Endothelreaktion.
66-(1501)	74, 11. W.	93	Linsen; Herz: Myocardnekrosen, Endocardreak- tion; Endothelschaden in großen Gefäßen; Hirn- blutung; Riesenzellen.
67-(K. G.)	76, 11. W.	299	Spontangeburt. Linsen; Microcephalie.
68-(571)	77, 11. W.	302	Linsen; Innenohr; Wachstumsrückstand; Tot- geburt.
69-(1412)	80, 12. W.	110	Myocardnekrosen; Zahnschädigung; Linsen.
70-(1054)	81, 12. W.	95	Herz: Myocardnekrosen, Blutungen.
71-(1020)	82, 12. W.	101	keine Befunde
72-(871)	88, 13. W.	98	keine Befunde
73-(1413)	3. Monat	—	Zähne; Blutungen; Myocardnekrosen; Linsen- schädigung; Gehirnmißbildung.
74-(Wien)	—	—	keine Befunde

hochgradiger Mazeration aus der Analyse ausgeschlossen werden. 5 Embryonen mit fraglichen Befunden wurden als normal taxiert, sie sind aber in Abb. 3 besonders vermerkt (es ist möglich, daß dieses Vorgehen eine zu hohe Zahl normaler Fälle bewirkte). Bei 39 Embryonen war das Herz befallen, bei 32 die Linse; 22 mal waren beide Organe betroffen. Ein Defekt in den Innenohrepithelien konnte bei 9 Keimlingen festgestellt werden, dagegen nur 4 mal in den Zahnepithelien. 12 mal wurden Nekrosen der Skelettmuskulatur beobachtet. Da es bei der Curettage oft zur Zerstückelung der Keimlinge kommt und nicht immer alle Organe untersucht werden können, sind diese Zahlen mit

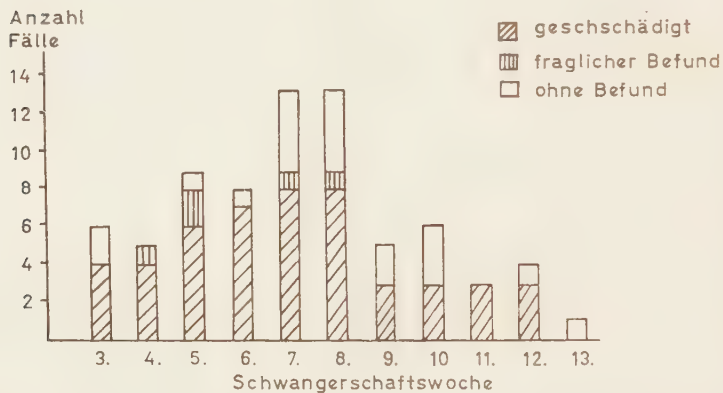


Abb. 3. Graphische Darstellung der Fälle mit und ohne Befund, gegliedert nach Schwangerschaftswochen, in denen die Infektion der Mutter erfolgte.

einer gewissen Zurückhaltung zu beurteilen. Aus demselben Grund wurde auch Abstand von einer prozentualen Auswertung genommen. In Abb. 3 sind diese Verhältnisse graphisch wiedergegeben. Fast ausnahmslos fand die Infektion der Mutter im 1. Trimester der Gravidität statt. Charakteristisch für Rubeolen ist der Umstand, daß die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle in den Monaten Februar bis Mai auftrat.

Im folgenden sollen die Befunde an den einzelnen Organen kurz zusammengefaßt werden; eine detailliertere Beschreibung ist in der 1962 erschienenen Monographie *Töndurys* zu finden.

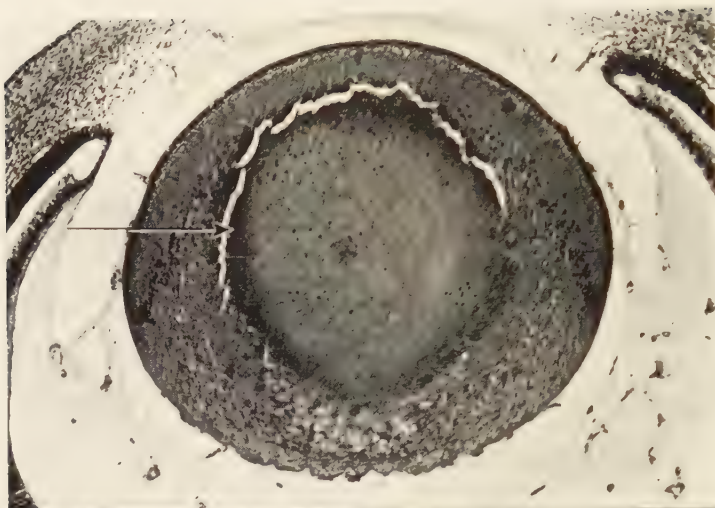
Pathologische Veränderungen am Auge

Die Entwicklung der Linse beginnt sehr früh. Bereits in der 3. Embryonalwoche entsteht aus der über den Augenblasen liegenden Epidermis die Linsenplakode, die sich anschließend zum Linsenbläschen umwandelt. In der 7. Woche ist die Linse ein fertig ausgebildetes Organ: die Zellen des hintern Linsenepithels haben stark an Länge gewonnen und sind, auf diese Weise den Hohlraum des Linsenbläschens ausfüllend, zu den primären Linsenfasern ausgewachsen. Die gestreckten, zentralen Fasern bilden den embryonalen Linsenkern. Weitere, sekundäre Fasern entstehen nur noch vom Linsenäquator aus. Sie legen sich an die embryonalen Linsenfasern in konzentrischer Weise an.

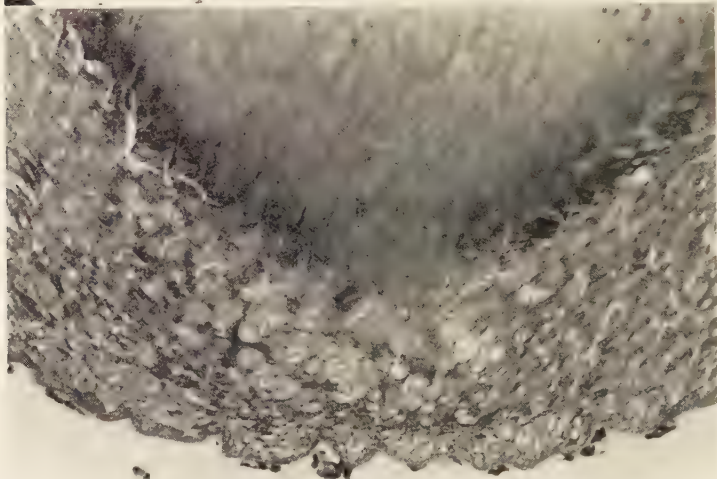
Die am frühesten erkennbare Schädigung zeigt sich in der schlechten Anfärbbarkeit der primären Fasern. Das vakuolisierte und gequollene, manchmal optisch fast leere Bild entsteht dadurch, daß sich das Cytoplasma der Linsenfasern zu hyalinen Tropfen verschiedener Größe umwandelt, die dann unter das vordere Linsenepithel ausfließen, wo deren Inhalt als homogene Masse in Form einer subepithelialen Blase liegenbleibt. Die Zellkerne sind teilweise pyknotisch und zerstreut vorzufinden. Gegen den zentralen Anteil der Linse hin nimmt die Schwellung der Linsenfasern zu, so daß Konturen und gegenseitige Abgrenzung immer undeutlicher werden.

Bei der Untersuchung von Linsen älterer Keimlinge sieht man, daß der embryonale Kern schließlich zu einer strukturlosen Masse zerfällt. Da aber auch die sekundären, vom Linsenäquator auswachsenden Fasern geschädigt werden, ist der zerfallene Linsenkern von einer Schicht gequollener, zum Teil leer scheinender Fasernschläuche umgeben. Die dritte, äußerste Schicht besteht aus den jüngsten Fasern, die noch nicht aufgebläht sind, aber doch schon Zeichen von Degeneration zeigen, zum Beispiel kleine Tröpfchen (Abb. 4).

Diese Befunde in histologischen Schnitten bestätigen die klinischen Beobachtungen von Gregg: Die Cataracta rubeolica kann in 2 Formen auftreten. Bei der einen ist eine zentrale, dichte, weiße Trübung von einer schwächer getrübbten Zone umgeben, auf die peripher eine klare Schicht folgt, durch welche ein roter Reflex durchschimmert. Bei der 2. Form erscheint die Katarakt gleichförmiger, da der Kontrast zwischen zentraler und intermediärer Zone weniger ausgeprägt ist, das heißt also, daß dann auch die sekundären Fasern in Degeneration begriffen sind.



4 a



4 b

Abb. 4 a. Längsschnitt durch die Linse des Keimlings 1571 (anamnestische Angaben vgl. Tabelle I), 44 mm SSL. Beachte den zerstörten embryonalen Linsenkern, der durch eine Bruchlinie (†) und eine intensivere Färbung von den sekundären Linsenfasern abgegrenzt ist. Letztere enthalten zahlreiche Vakuolen, besonders am hintern Pol und unter dem vordern Linsenepithel.

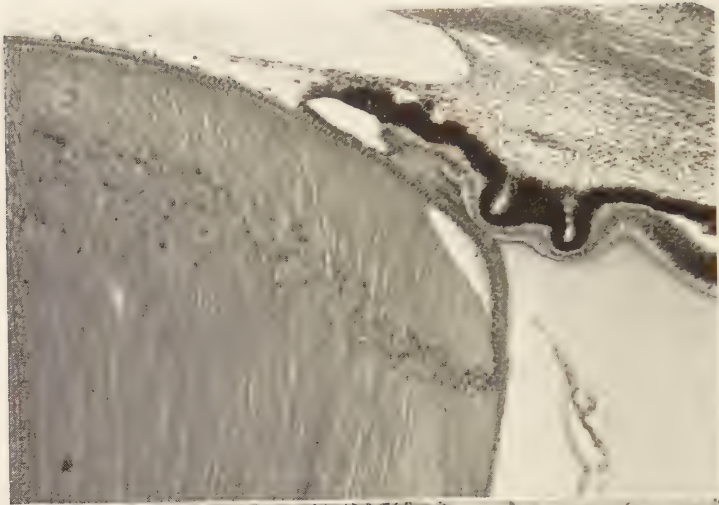
Abb. 4 b. Ausschnitt bei starker Vergrößerung. Die primären Linsenfasern sind zu einer strukturlosen Masse zerfallen. Beachte die geblähten sekundären Fasern am hintern Pol, deren unterschiedliches Kaliber. Sie sind teils mit einer fein granulierten Masse, teils mit hyalinen Tropfen gefüllt. Die Konturen sind verwischt.

Neuerdings ist wieder vermehrt über das Vorkommen von Glaukom bei Kindern mit Zeichen des Röteln-Syndroms aufmerksam gemacht worden (*Liggins et al.*; *Giles et al.*; *Korones et al.*). Im untersuchten Material fanden sich 4 mal Verklebungen zwischen der Irisrückfläche und der Linsenkapsel. Auf Abb. 5 ist ein solches Beispiel zu sehen. Kerne und Cytoplasma des Linsenepithels stehen in direkter Beziehung zu der pigmentreichen Hinterfläche der Iris; und so scheint es wahrscheinlich, daß dieser Befund das histologische Korrelat zum klinisch festgestellten Glaukom ist.

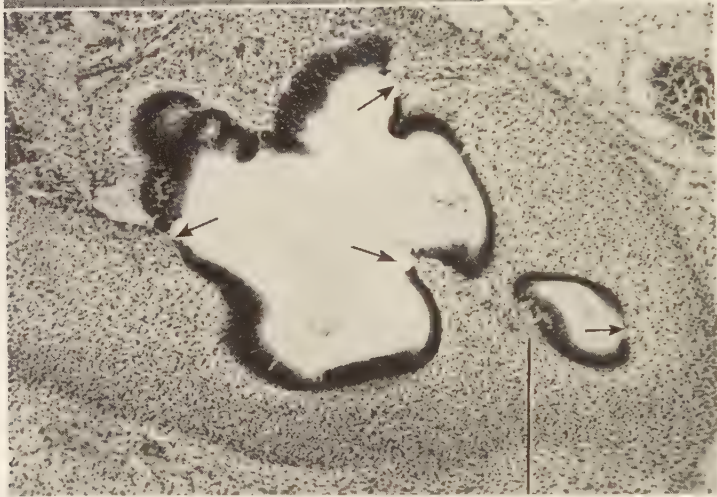
Pathologische Veränderungen im Innenohr

Tritt bei einem Kind, dessen Mutter während der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankt, eine Gehörstörung auf, so ist diese vom Typ der Innenohrtaubheit; sie ist nur selten total. Zwei grundlegend verschiedene Schäden konnten histologisch festgestellt werden. Bei jungen Keimlingen, von 30–60 mm SSL etwa, fand man Nekroseherde im noch undifferenzierten Cochleaepithel und zwar meistens in der Basalwindung, also dort, wo die Feindifferenzierung des Ductus cochlearis ihren Anfang nimmt. Verschiedene Zerstörungsgrade sind feststellbar, von wenigen pyknotischen Kernen und geblähten, vakulisierten Zellen bis zur vollständigen Auflösung und Zerfall des Epithels, was sich in breiten Unterbrüchen zeigt (Abb. 6).

Ganz anders ist das Verhalten des Ductus cochlearis bei Neugeborenen (nach *Töndury*). Das an und für sich normal entwickelte Epithel kann durch einen sekundären Zerstörungsprozess schwerstens geschädigt werden. Unter diesen späteren Defekten steht die Schädigung der Stria vascularis im Vordergrund; diese ist entweder verdickt und aufgelockert oder aber schon nekrotisch; ihre intraepithelialen Kapillaren sind prall gefüllt. Die Zellen enthalten öfters geschrumpfte Kerne und lösen sich teilweise aus dem Epithelverband. Ferner kommt es zur Impression der Membrana Reißneri als Folge einer ungenügenden Produktion von Endolymph und zu einer mangelhaften Differenzierung der Papilla, die an gewissen Stellen sogar atrophisch ist. Es scheint, daß diese Zerstörungsprozesse herdförmig auftreten und gewisse Partien normal entwickelt sind, was ja mit dem klinischen Befund eines meist nur partiellen Hörverlustes übereinstimmt (Abb 7).



5



6

1

Abb. 5. Ausschnitt aus der Linse des Keimlings 1416, ca. 10 cm SSL. Beachte die Verklebung der Irisrückfläche mit der Linsenkapsel.

Abb. 6. Schnitt durch die Anlage des Innenohrs des Keimlings 1506, 25 mm SSL. Die Verknorpelung der Ohrkapsel geht in normaler Weise vor sich, das Epithel aber ist an mehreren Stellen unterbrochen (†). Bei 1 ist der Auflösungsprozess gut erkenntlich.

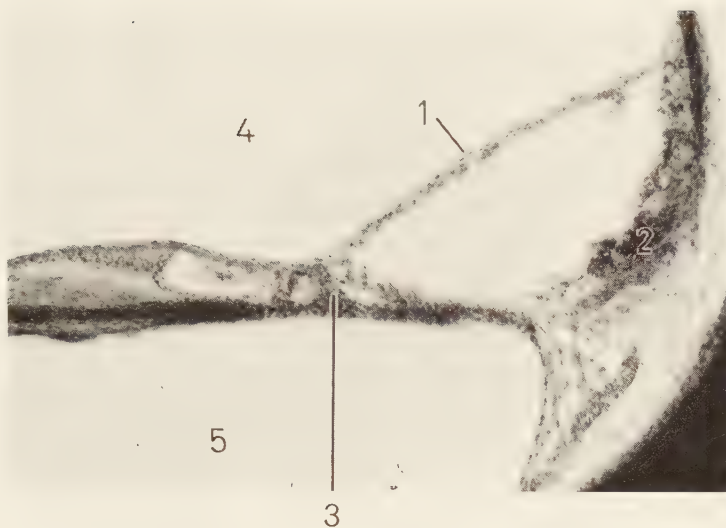


Abb. 7. Radiärchnitt durch die mittlere Windung der linken Cochlea des Kindes Schi. Impression der Reissnerschen Membran (1) und Verklebung mit dem rudimentären Organon Corti (3). Das unregelmässig begrenzte Epithel der Stria vascularis (2) ist in Auflösung begriffen; austretende Zellen sind sichtbar. 4 Scala vestibuli, 5 Scala tympani (aus Töndury 1962).

Pathologische Veränderungen an den Zähnen

Über Störungen in der Zahnentwicklung ist schon frühzeitig von *Evans* berichtet worden; in den meisten folgenden klinischen Arbeiten über das Röteln-Syndrom sind aber nur vereinzelt Hinweise auf Zahnanomalien zu finden. Die Zähne wurden als hypoplastisch und besonders cariesanfällig beschrieben; gewisse Autoren beobachteten einen verzögerten Durchbruch der Milchzähne und ein zu frühes Auftreten von Zähnen des bleibenden Gebisses oder schließlich überhaupt das Fehlen der Anlage einzelner Zähne.

Töndury beschrieb 1962 die Befunde an den schwer geschädigten Zähnen eines hochgradig hypotrophen Kindes (800 g, 32 cm), das 3 Wochen vor dem errechneten Termin geboren wurde. Dem Kind, das 40 Minuten lebte, war äußerlich außer der extremen Hypotrophie nichts anzusehen; es war normal proportioniert und wies alle Zeichen der Reife aus. Die Mutter hatte 42 Tage nach der letzten Menstrua-

tion ein typisches Rötelnexanthem gezeigt. Die histologische Untersuchung deckte neben den Zahndefekten noch eine zentrale Linsentrübung sowie Schädigungen des Innenohrs und des Herzens auf. In dem Bereiche, wo es bereits zu einer gewissen Schmelzproduktion gekommen war, war das innere Schmelzepithel schwerstens geschädigt. Zahlreiche Ameloblasten waren zugrunde gegangen, die übrigen hatten sich in dem lückenhaften Epithel nach allen möglichen Richtungen orientiert und zeigten pathologische Veränderungen in Form



Abb. 8. Längsschnitt durch eine untere Frontzahnanlage des Kindes Schi. 1 Äusseres, 2 Inneres, in voller Auflösung befindliches Schmelzepithel, dessen degenerierte Teile in Form von Tropfen sich zwischen Ameloblastenreihe und Schmelz (3) angesammelt haben. Beachte die mangelhafte Schmelzausbildung an der Schneidekante. 4 Dentin, 5 Schmelzpulpa, 6 Zahnpulpa (aus Töndury 1962).

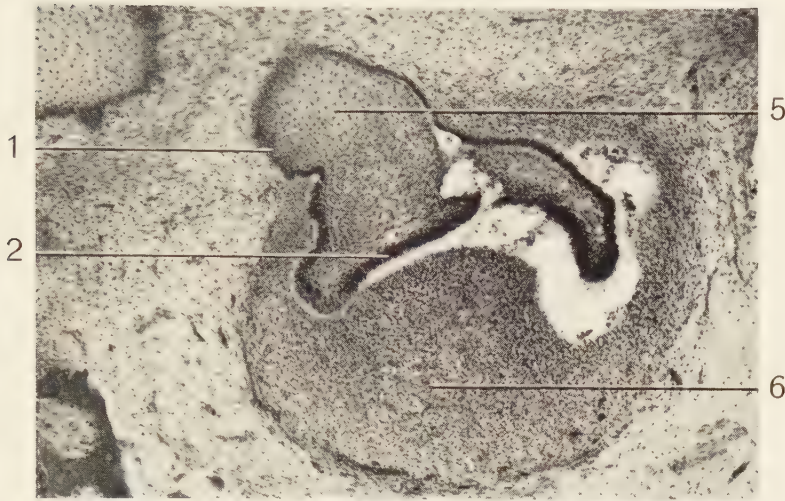


Abb. 9. Schnitt durch eine Zahnanlage des Keimlings 1412. Beachte die massive Zerstörung in einem frühen Entwicklungsstadium. Das innere Schmelzepithel ist über weite Strecken zerstört. Gross-blasige Vakuolen dringen einerseits in die Schmelzpulpa, anderseits in die sich ausbildende Zahnpulpa vor. Im Innern der Vakuolen sind zahlreiche losgelöste Zellen sichtbar.

einer Vakuolisierung und Tropfenbildung im Cytoplasma sowie Kernstrukturanomalien. An mehreren Stellen konnte das Austropfen der Ameloblasten beobachtet werden. Die Ansammlung solcher Tropfen zwischen dem innern Schmelzepithel und dem bereits gebildeten Schmelz führte zu einer deutlichen Abhebung dieser zwei Gebilde voneinander. Zudem waren Odontoblastenreihe und äußeres Schmelzepithel verschiedentlich von wuchernden Kapillaren durchbrochen; auch in der Schmelzpulpa waren solche hyperämischen Gefäße zu sehen. Von der 2. Dentition fehlte jede Spur (Abb. 8).

Es konnten aber auch Schädigungen der Zahnanlagen in einem früheren Stadium der Entwicklung, bevor es zur Schmelzaussonderung durch die Ameloblasten gekommen war, beobachtet werden. Abb. 9 gibt den Eindruck eines solchen Defektes wieder. Am auffallendsten sind die groß-blasigen Vakuolen in der Nähe des inneren Schmelzepithels, die Begrenzung und Konturen ganz unregelmäßig werden lassen. Diese Blasen, die ein eiweißhaltiges Exsudat enthalten, dringen einerseits in den Raum zwischen innerem und äußerem Schmelzepithel, der späteren Schmelzpulpa, vor und anderseits in die

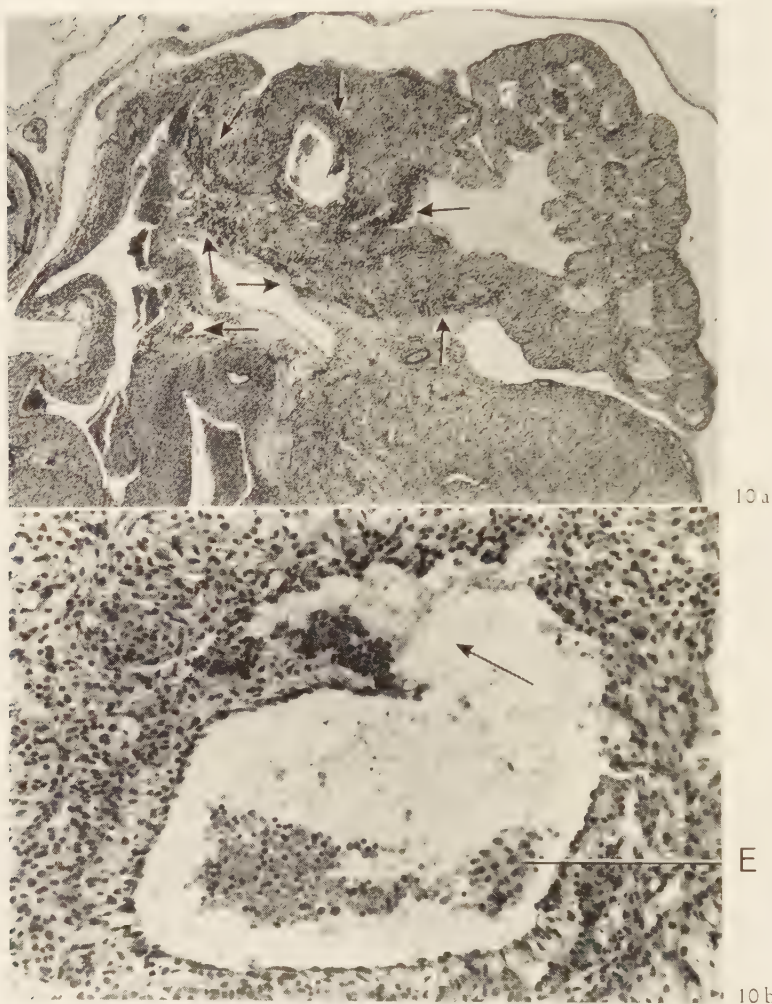


Abb. 10 a. Übersicht. Anlage der Vorhöfe und der Herzbasis des Keimlings 1570, 57 mm SSL. Die Pfeile deuten auf die sehr zahlreichen Myocardnekrosen hin.

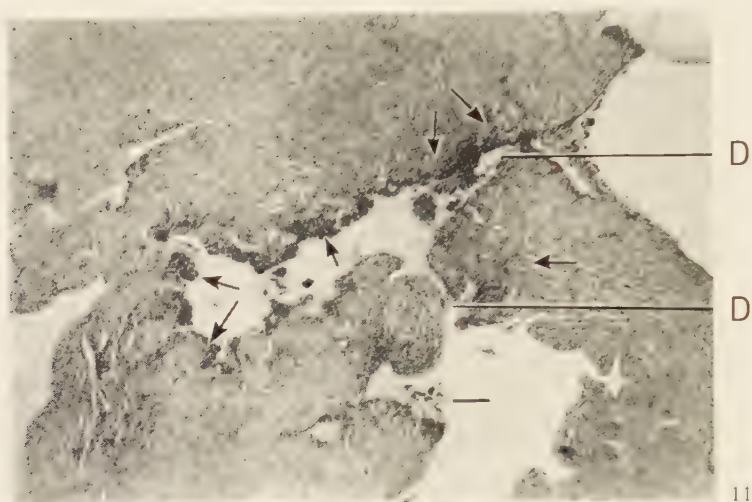
Abb. 10 b. Ausschnitt bei starker Vergrößerung aus dem Sinus venosus. Einbruch in die Herzwand infolge Zerstörung des Endocardüberzugs ($\uparrow$), Ausstossung eines nekrotischen Myocardanteiles in die Blutbahn. Ausgesprochene Endocardreaktion. E: Embolus aus granuliertem Detritus und pyknotischen Zellkernen.

sich ausbildende Zahnpulpa. Da aber auch die Zellen des innern Schmelzepithels teilweise zerstört sind und sich in Auflösung befinden, kommt es auf diese Weise zu weiteren Unterbrüchen im kompakten Epithelverband. Dieser letzte Befund wird wohl für die später beobachtbaren partiellen Schmelzdefekte und Hypoplasien verantwortlich sein; wahrscheinlicher ist aber noch, daß sich ein derart frühzeitig zerstörtes Epithel wegen der Chronizität der fetalen Infektion nicht mehr erholen kann und die Schädigung zur totalen Degeneration der Zahnanlagen führt, was dann im Fehlen einiger Milchzähne oder gar im Ausbleiben der gesamten zweiten Dentition zum Ausdruck kommt.

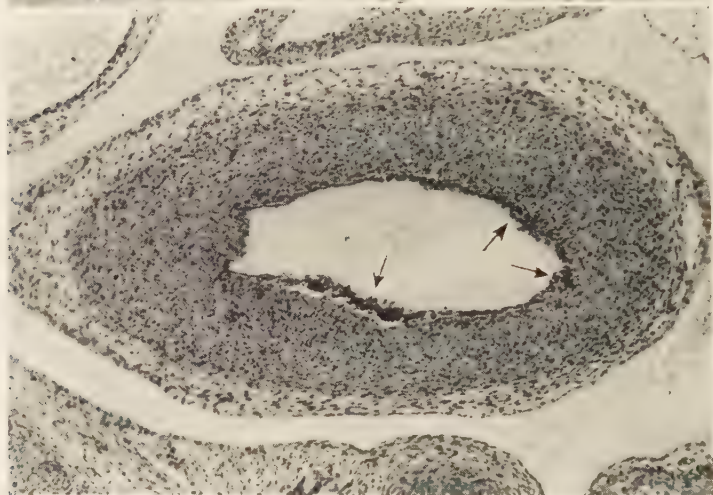
Pathologische Veränderungen am Herzen und an den Gefäßen

Das Herz ist bei der Embryopathia rubeolica sehr häufig in Mitleidenschaft gezogen. Den verschiedenen Defekten liegen immer dieselben zwei Ursachen zugrunde: eine Zerstörung des Endocards und Zellnekrosen im Myocard, insbesondere in den subendocardialen Schichten. Über den nekrotischen Herden, die an den bizarren Formen der pyknotischen, hyperchromatischen Kerne und dem intensiv eosinophil gefärbten Cytoplasma erkennbar sind, ist das Endocard oft blasig abgehoben. Dieses kann dabei normal oder stark pathologisch verändert sein: die Zellen beginnen sich im letzteren Fall abzurunden und bekommen zusehends ein vakuolenhafteres Aussehen. Der Verlust der Zellkonturen geht mit dem Auftreten von stark eosinophil gefärbten Cytoplasmamassen einher, in deren Innerem zahlreiche geschrumpfte Kernfragmente sichtbar sind. Da auf diese Weise der lückenlose Überzug des Myocards verloren geht, können durch die entstandenen Unterbrüche nekrotische Myocardanteile in die Blutbahn abgestoßen werden und sekundär, als arterielle Emboli, zu einer hämatogenen Streuung der Infektion führen (Abb. 10).

Von diesen Zerstörungsprozessen ist das Gebiet der Vorhöfe und des Septums interatriorum am meisten betroffen, was bei der Untersuchung des Herzens an der oft sehr dünnen Vorhofswand oder am Fehlen von Septumanteilen erkennbar ist; so führt zum Beispiel ein rudimentäres Septum secundum zu einem Foramen ovale persistens. Von den Nekrosen kann auch das Ventrikelseptum betroffen sein, daß dann entweder in seiner Anlage verhindert wird oder aber einer sekundären Zerstörung zum Opfer fällt. Es ist auch einmal beobachtet worden, wie ein massiver Befall der Ventrikelmuskulatur zu einer



11



12

Abb. 11. Schnitt durch die Herzanlage des Keimlings 1412. Beachte die massiven Myocardnekrosen im Bereich der Ventrikel (↑). Durchbruch (D) durch Septum interventriculare und unter das Epicard.

Abb. 12. Schnitt durch die Aorta ascendens des Keimlings 1457 (29 mm SSL). Schwere Alteration der Wand der Aorta (↑). Zerstörung des Endothels: Pyknotische Zellkerne, Verlust der Zellgrenzen, Abhebung von der Unterlage.

Ruptur der nekrotischen Herzwand geführt hat (Abb. 11). Es darf wohl angenommen werden, daß die Mehrzahl der fetalen Todesfälle durch solche ausgedehnte Schädigungen des Herzens bedingt ist.

Auch die Endothelien der Gefäße sind des öftern befallen und wie das Endocard im Sinne einer syncytialen Umwandlung verändert. Abb. 12 gibt einen Ausschnitt aus der Aorta eines Keimlings wieder, dessen große Gefäße an vielen Stellen in dieser Weise geschädigt waren, was vielleicht die Ursache der bei röteln geschädigten Kindern oft beobachteten Stenosen von Aorta und Pulmonalarterien ist. In Abb. 13

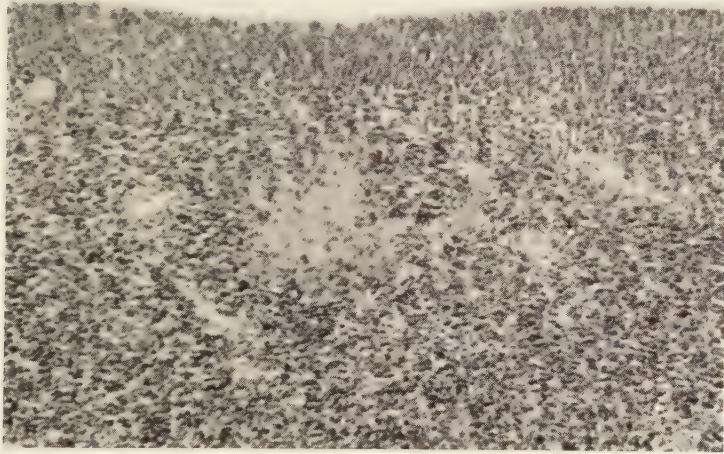


Abb. 13. Ausschnitt aus der Anlage der Stammganglien des Keimlings 1501. Die Ruptur eines kleinen Gefäßes führte zu einer intracerebralen Blutung.

ist zu sehen, wie eine solche Läsion des Endothels zu einer kleinen intracerebralen Blutung in der Stammganglienanlage geführt hat. Die Ruptur des Gefäßes ist gut sichtbar. Die großen Ansammlungen von Haemosiderin, das als freies Pigment im Blutplasma oder aber in Erythrocyten und Zellen der Nebennierenrinde, Leber und Endothelien gespeichert zu finden ist, deuten darauf hin, daß solche kleinere Haemorrhagien mit vermehrtem Blutabbau ein häufiges Vorkommnis bei kongenitalen Rubeolen sind. Eine größere Blutung könnte auch einmal den Tod des Keimlings in utero bedingen. Die kongenitale Purpura, die nach den neuesten amerikanischen Berichten in einem hohen

Prozentsatz bei Kindern mit der Embryopathia rubeolica vorkommt, dürfte, abgesehen von der Thrombocytopenie als mögliche Ursache, teilweise auch durch die Schädigung der auf das Virus hochgradig empfindlichen Gefäßendothelien bedingt sein.

Nach *Campell* ist ein persistierender Ductus Botalli die weitaus häufigste Herzmißbildung (in 58 % von 157 Fällen seines Untersuchungsgutes) nach kongenitalen Rubeolen. Es folgen dann Ventrikelseptumsdefekt, Vorhofseptumsdefekt, Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalvenenstenose, etc. Daß auch eine Stenosierung der Pulmonalarterien die Folge einer Rötelninfektion der Mutter während der Schwangerschaft sein kann, beschrieben neuerdings *Rowe* sowie *Venables*. Die von ihnen untersuchten Kinder wiesen alle Zeichen des Röteln-Syndroms auf. Die auskultatorisch wegen des meist offenen Ductus Botalli schwer zu stellende Diagnose ist durch ausgedehnte Spezialuntersuchungen mittels Herzkatheter und Angiographie bestätigt worden.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz auf die Befunde von *Korones* und seinen Mitarbeitern eingehen, die 17 Kinder mit Stigmata des Röteln-Syndroms untersuchten. Von allen Kindern wurde das Virus mehrere Male isoliert. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 2350 g; man diagnostizierte 12 Katarakte und alle 17 Kinder wiesen einen Herzfehler auf. 2 Kinder erlagen ihren schweren Herzanomalien. Verschiedene Organe wurden bei der Autopsie histologisch untersucht. Dabei fanden die Autoren im Herzen ausgedehnte Myocardnekrosen: die Muskelfasern waren stark angeschwollen, ihr Inhalt fein bis grob granuliert. Die Kerne hatten oft pleomorphes Aussehen und viele waren zudem pyknotisch. Eine Querstreifung war nicht mehr sichtbar. Nirgends waren, wie übrigens auch in der vergrößerten Leber nicht, Zeichen einer entzündlichen Reaktion zu sehen. Erstmals wurde auch eine röntgenologisch diagnostizierte interstitielle Pneumonie beschrieben (insgesamt bei 6 Fällen), die durch die Histologie verifiziert werden konnte.

Die histologische Untersuchung dieser Keimlinge hat zwar aufgedeckt, daß in einem hohen Prozentsatz Zeichen des Virusbefalls beim Embryo vorhanden sind. Das erlaubt aber noch nicht vorauszusagen, wieviele von diesen Keimlingen an den Folgen der Infektion intrauterin abgestorben, noch wieviele mit oder ohne Residuen geboren worden wären. Eine Antwort auf diese Frage versuchen die statistischen Arbeiten zu geben, auf die nun im folgenden Kapitel näher eingegangen werden soll.

V. Statistische Angaben über die Häufigkeit der Rubeolenembryopathie

Im weiteren soll uns diese Arbeit in ihrem statistischen Teil über das Risiko einer abnormen Entwicklung des Keimlings orientieren, wenn die Mutter während der Schwangerschaft an Röteln erkrankt. Gregg und später Swan *et al.* berichteten von einer fast 100 %-igen Schädigungsrate in den ersten 2 Schwangerschaftsmonaten. Diese betrug im 3. Lunarmonat immer noch 50 % und fiel erst nachher stark ab. Sie gingen von geschädigten Kindern aus und befragten dann die Mütter, ob sie während der Schwangerschaft an Röteln erkrankt seien. Dieser *retrospektiven Art des Vorgehens* verdanken wir zwar die grundlegende Entdeckung, daß überhaupt ein Zusammenhang zwischen Röteln in der Schwangerschaft und kongenitalen Mißbildungen existiert. Andererseits stifteten diese Arbeiten infolge des einseitig ausgewählten Untersuchungsmaterials eine große Verwirrung, indem sie die Wahrscheinlichkeit, mit welcher eine Fruchtschädigung effektiv zu erwarten ist, als viel zu hoch erscheinen lassen, denn naturgemäß wurden dabei gesund gebliebene Kinder nicht erfaßt. Es ist zudem wahrscheinlich, daß Mütter abnormaler Kinder infolge des menschlichen Bedürfnisses, alles kausal erklären zu wollen, eher bereit waren, eine mögliche Erklärung, das heißt einen durchgemachten Rubeoleninfekt, zu bejahen. Eine objektivere Abschätzung des Risikos konnte erst nach Anwendung der *prospektiven Ermittlungsweise* erreicht werden, die verlangt, daß die Diagnose «Röteln» zuerst bei der schwangeren Frau gestellt und dann sekundär der Verlauf von Gravidität und Geburt verfolgt und die Nachkommenschaft untersucht werden muß. Eine genaue Analyse von vorzeitig abgegangenen Früchten und von Totgeburten, sowie wiederholte Nachuntersuchungen der Kinder in verschiedenem Alter, da eine einmalige Untersuchung bei der Geburt vollkommen ungenügend ist, sind weitere Forderungen, die bei rein prospektivem Vorgehen berücksichtigt werden müssen. Auf diese Weise gelang es aufzuzeigen, daß die Schätzungen von Gregg und Swan stark übertrieben sind, doch waren damit bei weitem nicht alle Probleme, die sich einer statistischen Erfassung der kindlichen Gefährdung entgegenstellen, aus der Welt geschafft. Schwierigkeiten macht die Diagnose, die wie bereits einleitend gesagt wurde, nur klinisch gestellt und durch keine Laboruntersuchung verifiziert werden kann. Ganz unzulänglich ist es, nur auf Grund der anamnestischen Angabe «Exanthem und leichtes Krankheitsgefühl während

der Schwangerschaft» auf das Rubeolenvirus als ätiologischen Faktor zu schließen. Es ist überhaupt unmöglich, jeden Fall von Röteln zu diagnostizieren, und falsch positive oder falsch negative Resultate können erst ausgeschlossen werden, wenn ein einfacher diagnostischer Test entwickelt worden ist. Wie die experimentellen Ergebnisse und die Laborbefunde während der Epidemie 1964 in den USA zeigen, kommen subklinische, für den Arzt kaum erkennbare Rubeolen in einem hohen Prozentsatz vor. Eine Viraemie kann aber bei beiden Formen, der apparenten und der inapparenten, nachgewiesen werden, und diese ist schließlich die entscheidende Phase der Krankheit, in der das Virus in die intervillösen Räume des Chorions gelangt und wodurch die Möglichkeit des Befalls des Keimlings geschaffen wird.

Röteln sind eine typische Frühlingserkrankung. Sie treten in Epidemien auf; sporadische Fälle sind selten. Je weiter die Epidemiejahre auseinanderliegen, desto größer ist die Morbidität unter der jungen erwachsenen Bevölkerung. *Ingalls et al.* berichten von einem 7 Jahreszyklus, wobei in den 3 der Epidemiespitze vorangehenden Jahren eine graduelle Zunahme und nachher eine entsprechende Abnahme der Rubeolenfälle beobachtet werden konnte. Auch ist bis jetzt kein Beweis erbracht worden, daß Virulenz und teratogene Potenz von Zeit oder Ort beeinflußt würden. *Neva et al.* referieren über epidemiologische Studien in Massachusetts. Wenn die monatliche Verteilung der Fälle berücksichtigt wird, so sind Röteln in den Monaten August bis Januar in Nichtepidemiejahren häufiger als in den entsprechenden Abschnitten von Epidemiejahren. Diese paradoxe Erscheinung ist nach Meinung der Autoren durch falsche, zum Beispiel von Echo-, Adeno-, oder Coxsackieviren verursachte «Rubeolen» bedingt, die ein sehr ähnliches Krankheitsbild mit rubeoliformem Ausschlag, Lymphknotenschwellung und Fieber erzeugen können. Dies ist auch eine mögliche Erklärung für die Meinung von *Siegel* und *Greenberg*, daß das Risiko einer Rubeolenembryopathie in Nicht-Epidemiejahren gering sei: es wurden eben auch falsche Rubeolen in die Statistik miteinbezogen. Deshalb war es bis jetzt auch dem Arzt nur in Epidemiezeiten möglich, die Diagnose mit einiger Sicherheit zu stellen. Im speziellen scheinen die Ergebnisse von kleinen, lokalisierten Epidemien genauer zu sein als jene von ausgedehnten, sich über große Zeiträume und Gebiete erstreckenden Nachforschungen.

Wie die Untersuchungsergebnisse im vorhergehenden Kapitel zeigen, deckt eine nur makroskopische Begutachtung von spontan abortierten oder durch Interruptio gewonnenen Feten, aber auch von

Totgeburten kaum je eine Mißbildung auf und erst die histologische Untersuchung fördert die teilweise schwerwiegenden Schädigungen zutage. Da eine solche mühsame und zeitraubende, aber unentbehrliche Untersuchung meist unterlassen wird, sind alle Aussagen, die diese Statistiken über die Wahrscheinlichkeit der Schädigung machen, fragwürdig; dies umso mehr, als es noch eine weitere Möglichkeit des vorzeitigen und darum nicht untersuchten Fruchtverlustes gibt, den therapeutischen Abort, der meist in dieser Entwicklungsperiode eingeleitet wird, in der die virale Schädigung am wahrscheinlichsten ist. Selbstverständlich darf die natürliche Inzidenz von Spontanaborten und Totgeburten sowie von angeborenen Mißbildungen aller Art, zum Beispiel auch von familiär gehäuft vorkommenden, endogenen Mißbildungen, nicht außer Acht gelassen werden, und schließlich gibt nur der statistische Vergleich mit einer Kontrollgruppe gültigen Aufschluß.

Eine weitere Beeinträchtigung der statistischen Ergebnisse kommt durch die sehr unterschiedliche Beurteilung der verschiedenen Mißbildungen zustande. Oft wird eine Unterteilung in schwerere und leichtere Mißbildungen vorgenommen, wobei im allgemeinen zur ersten Gruppe die klassischen Symptome des Gregg'schen Syndroms gerechnet werden und zur zweiten die im Zusammenhang mit Rubeolen weniger häufig auftretenden Anomalien. Wie subjektiv eine solche Einteilung ist und wie unterschiedlich sie gehandhabt wird, zeigt sich bei einigen Autoren, die eine Mißbildung, zum Beispiel eine Polydactylie oder eine Anencephalie, bei denen eine Beziehung zu Röteln aus embryologischen Gründen sicher ausgeschlossen ist, zur Gruppe der schwereren Defekte zählen, einzig deshalb, weil sie in die Augen springt. Andererseits wird ein mäßiger, unilateraler Hörschaden, der an und für sich als typische Rötelnschädigung gewertet werden sollte, unter die leichteren Anomalien gerechnet, weil er das Leben des betreffenden Kindes kaum beeinträchtigt. Bei der oft kleinen Fallzahl kann ein solches Vorgehen zu einer beträchtlichen Fälschung des statistischen Resultates führen.

Unterschiedlich lang von Autor zu Autor ist oft die Dauer des 1. Trimesters (12 oder 13 Wochen), was beim Vergleichen der statistischen Ergebnisse in Rechnung gezogen werden muß. Zudem soll noch einmal festgehalten werden, daß die Dauer einer Schwangerschaft vom 1. Tag der letzten Menstruation an berechnet wird.

Auf die Wichtigkeit und Unentbehrlichkeit von Nachuntersuchungen soll anhand des Zahlenmaterials von *McIntosh et al.* aus

dem Jahre 1954 aufmerksam gemacht werden. Der Verlauf von Gravidität und Geburt bei 5964 Frauen wurde verfolgt. Die Kinder wurden bei Geburt und im Alter zwischen 6–12 Monaten auf das Vorhandensein von Mißbildungen hin untersucht. Unter 5530 Lebendgeburten fand man 386 Kinder mit größeren und kleineren Anomalien; nicht einmal die Hälfte wurde schon am Tage der Geburt diagnostiziert oder auch nur vermutet. *Giles et al.* bestätigten diese Tatsache. Sie untersuchten 20 Kinder mit Zeichen des Röteln-Syndroms. Nur 17 (25 %) der insgesamt 69 feststellbaren Anomalien wurden schon bei Geburt diagnostiziert.

Im folgenden soll auf die Ergebnisse von prospektiven Studien näher eingegangen werden.

Lamy und Seror (1956) versandten während eines Jahres 100 000 Fragebogen an Frauen, die im 5. Monat gravid waren und erhielten in 50 % eine Antwort. 48 Frauen, die angaben, in den ersten 4 Monaten der Gravidität an Rubeolen erkrankt gewesen zu sein, wurden unter genauer Beobachtung gehalten. Bei der Untersuchung der Kinder fand man in einem hohen Prozentsatz Mißbildungen (Tabelle II), welcher des öftern als Folge einer ungewöhnlich hohen Virulenz zu erklären versucht wurde. Man kann gegen das Vorgehen mittels Fragebogen einwenden, daß die Richtigkeit der Diagnose «Rubeolen» nicht ärztlich überprüft werden konnte.

Hill et al. veröffentlichten 1958 weitere Resultate einer bereits 1949 begonnenen Statistik. Sie stellten ihre Fälle anhand der Karteikarten

Tabelle II. Beobachtungen von Lamy und Seror über den Ausgang der Schwangerschaft bei 48 Frauen mit Rubeolen.

Wochen der Gravidität bei Ausbruch der Rubeolen	Zahl der Fälle	Zahl der Aborte	Kinder mit Defekten	
			Anzahl	in % der Fälle, die nicht mit Abort endeten
1.— 4. Woche	7	0	6	86
5.— 8. Woche	21	5	13	81
9.—12. Woche	12	0	3	25
13.—20. Woche	8	1	3	43
Total	48	6	25*	

* Ein weiteres Kind wurde totgeboren (Rubeolen in der 8. Woche), ein Kind starb im Alter von 15 Tagen, Ursache unbekannt (Rubeolen in der 11. Woche).

der Krankenkasse zusammen, auf welchen jedes zu einem Erwerbsausfall führende Ereignis (in unserem Zusammenhang also Erkrankung an Rubeolen und Gravidität) genauestens registriert war. Unterlagen über 44 Fälle waren erhältlich. Abgesehen von der selektiven Auswahl von erwerbstätigen Frauen, konnte in 37 % der Termin der letzten Menstruation trotz des obigen Verfahrens nur durch Berechnung (durch Subtraktion von 40 Wochen vom Geburtstermin) ermittelt werden! Schließlich fehlen auch Ergebnisse von Nachuntersuchungen. Von 18 Fällen aus dem 1. Trimester waren 13 Kinder normal, 1 starb nach 5 Wochen und wurde nicht untersucht, 4 Kinder zeigten charakteristische Mißbildungen. 15 mal traten die Rubeolen bei der Mutter im 2. Trimester auf. 12 Kinder waren normal, eines wurde totgeboren, eines starb und eines war mongoloid. In den übrigen Fällen, einschließlich 6 Frauen, die vor der letzten Menstruation erkrankt waren, war nichts Abnormales festzustellen. Da das Zahlenmaterial den Autoren für eine prozentuale Abschätzung des foetalen Risikos zu klein schien, kombinierten sie ihre Ergebnisse mit jenen von *Brown* und *Nathan*, *Browner* sowie *Pitt* aus dem Jahre 1957 und bestimmten ein Risiko von 50 % bei Rubeolen in der 1.-4. Woche, von 25 % in der 5.-8., von 17 % in der 9.-12. und von 11 % in der 13.-16. Woche (Tabelle III).

Tabelle III. Mißbildungsrisiko für Kinder, deren Entwicklung durch Rubeolen der Mutter während der Schwangerschaft kompliziert worden war (Summation der Ergebnisse von 4 Statistiken, nach *Hill et al.*).

Wochen der Gravidität bei Ausbruch der Rubeolen	Zahl der Fälle	Kinder mit schwereren Defekten Anzahl	%
1.— 4. Woche	12	6	50
5.— 8. Woche	20	5	25
9.—12. Woche	18	3	17
13.—16. Woche	18	2	11
17.—24. Woche	17	1	6
25. Woche und später	19	0	—
Total	104*	17	—

* 2 Spontanaborte wurden ausgeschlossen (Rubeolen in 5. resp. 12. Woche), ebenso 3 Kinder, die aus den Augen verloren wurden. Zwillinge (Rubeolen in der 21. Woche) sind als 2 Fälle eingeschlossen.

Siegel und *Greenberg* (1960) gaben in ihrem Bericht die Daten einer zehnjährigen Beobachtungsperiode von 1949–1958 in New York City wieder, der damit auch die Ergebnisse der Studie von *Greenberg*, *Pellitteri* und *Barton* aus dem Jahre 1957 miteinschloß. Sie setzten sich folgende Ziele: die Nachforschungen sollten über Vorkommen von größeren, kongenitalen Mißbildungen, Absterbequoten von Feten und über die Zahl der unreifen Frühgeburten nach Rubeolen der Mutter in der Schwangerschaft Aufschluß geben. Da Röteln im Staate New York meldepflichtig sind, ist anzunehmen, daß es sich um ärztliche Diagnosen handelt. 392 Frauen waren bei Ausbruch der Rubeolen gravid; bei 20 Frauen blieb der weitere Verlauf unbekannt und 78 mal wurde ein therapeutischer Abort vorgenommen, so daß der Ausgang von 294 Schwangerschaften (61 % aus den Epidemiejahren 1955 und 1958 und 39 % aus Nichtepidemiejahren) beobachtet werden konnte. Die Todesfälle unter den Feten sind in Tabelle IV zusammen-

Tabelle IV. Frequenz der Todesfälle unter den Feten, gegliedert nach Schwangerschaftswochen bei Ausbruch der Röteln (nach *Siegel* und *Greenberg*).

Schwangerschaftswoche bei Ausbruch der Rubeolen	Zahl der Fälle	Anzahl der Lebend- geburten	Fetaler Tod Zahl	%
1.— 4. Woche	10	5	5	50,0
5.— 8. Woche	41	20	21	51,2
9.—13. Woche	53	42	11	20,8
1.—13. Woche	104	67	37	35,5
14.—26. Woche	133	129	4	3,0
27.—40. Woche	57	56	1	1,8
Total	294	252	42	14,3

gefaßt und zwar nach Schwangerschaftswochen geordnet. 42 oder 14,3 % der Feten starben vorzeitig ab und 252 (85,7 %) der Schwangerschaften endeten mit der Geburt eines lebenden Kindes. Die ausgesprochene Gefährdung des Keimlings in den ersten 8 Wochen kommt deutlich zum Ausdruck, endeten doch die Hälfte der Schwangerschaften, die in diesem Zeiabschnitt durch Rubeolen kompliziert wurden, mit einem Spontanabort; im 3. Monat waren es noch 20 %; nachher waren nur noch wenige Absterbefälle zu verzeichnen. Das

Tabelle V. Vorkommen von schwereren Missbildungen unter den Lebendgeborenen, bezogen auf die Schwangerschaftswoche bei Ausbruch der Rubeolen in Epidemie- und Nichtepidemiejahren (nach Siegel und Greenberg).

Schwangerschaftswoche bei Ausbruch der Rubeolen	Epidemiejahre			Nichtepidemiejahre			Ganze Beobachtungsperiode		
	total	nor- male	geschä- digte	total	nor- male	geschä- digte	total	nor- male	geschä- digte
		Kinder	Kinder		Kinder	Kinder		Kinder	Kinder
1.— 4. Woche	3	0	3	2	2	0	5	2	3
5.— 8. Woche	13	11	2	7	7	0	20	18	2
9.—13. Woche	25	25	0	17	17	0	42	42	0
14.—26. Woche	80	79	1	49	48	1	129	127	2
27.—40. Woche	36	36	0	20	20	0	56	56	0
Total	157	151	6	95	94	1	252	245	7

Ergebnis aus dem 1. Trimester gibt insofern einen unsicheren Aufschluß, als bei 42 % der graviden Frauen aus dieser Zeitperiode ein therapeutischer Abort eingeleitet worden ist. Weder diese noch die spontan abortierten Keimlinge wurden histologisch untersucht.

In Tabelle V sind die Mißbildungen unter den 252 Lebendgeburten zusammengefaßt. Eine Beziehung zwischen Rubeolen und angeborenen Anomalien konnte nur für Fälle aus den Epidemiejahren nach-

Tabelle VI. Geburtsgewichte von lebendgeborenen Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankten (nach Siegel und Greenberg).

Schwangerschafts- woche bei Ausbruch der Rubeolen	Zahl der Fälle	Geburtsgewicht			Mittel
		mehr als 2500 g Anzahl	2500 g und weniger Anzahl	%	
1.— 8. Woche	20	15	5	25,0	2855 ± 139
9.—13. Woche	43	38	5	11,6	3100 ± 71
14.—26. Woche	126	115	11	8,7	3190 ± 43
27.—40. Woche	56	53	3	5,4	3348 ± 70
Total	245	221	24		
Mittel				9,8	3180 ± 35

* Ausgeschlossen wurden Zwillinge und Kinder mit schwereren Missbildungen.

gewiesen werden: alle 3 Lebendgeburten aus den ersten 4 Wochen hatten typische Herz- und Augendefekte; von 16 Frauen, die in den ersten 8 Wochen erkrankt waren, hatten 5 ein mißbildetes Kind (31 %). 6 der insgesamt 7 geschädigten Kinder wogen bei Geburt 2500 g und weniger. Daß eine Beziehung zwischen Rubeolen und Untergewichtigkeit der Kinder besteht, geht aus den Zahlen in Tabelle VI hervor. 25 % der Kinder, die in den ersten 8 Wochen ihrer pränatalen Entwicklung Rubeolen ausgesetzt waren, hatten ein bedeutend niedrigeres Geburtsgewicht als normale Kinder. Für den 3. Monat war die entsprechende Rate nur noch 11 % und nachher sank sie unter 10 ab.

Diese Resultate einer langdauernden Beobachtungsperiode deckten eindeutig das erhöhte Vorkommen von fetalen Todesfällen und unreifen, untergewichtigen Kindern in Epidemie- und Nichtepidemiejahren, von kongenitalen Mißbildungen aber nur in Epidemiejahren auf. Als gefährlichste Periode erwiesen sich die ersten 7 Wochen: von 19 Schwangerschaften endeten 53 % mit einem Spontanabort, 26 % mit der Geburt eines mißbildeten Kindes und nur in 21 % wurden Kinder ohne Schädigungen, aber mit Geburtsgewichten von 2500 g und weniger geboren.

Michaels und *Mellin* veröffentlichten 1960 eine Statistik über 25 Fälle von Rubeolen in der Schwangerschaft. 18 mal war die Diagnose von einem Arzt gestellt worden. Bei einer Frau traten die Rubeolen während der letzten Menstruation auf und hatten keinen Einfluß auf die Entwicklung des Keimlings, dagegen wurde der Embryo einer Frau, die in der 3. Woche erkrankte, spontan abortiert. 7 Frauen zeigten im Zeitraum von der 5.-8. Woche ein typisches Rötelnexanthem: davon abortierten 3 Frauen, 3 Kinder hatten klassische Symptome, 1 Kind war normal. Mißbildungen wurden keine festgestellt, wenn die Infektion nach diesem Zeitpunkt stattfand. Alle Kinder der 95 Frauen, die Rubeolen zwar exponiert waren, aber klinisch nicht manifest erkrankten, wurden als normal befunden. Die Autoren faßten die ihnen zugänglichen Studien zusammen, allerdings unter Ausschluß verschiedener Statistiken wegen ungenügender Angaben über die zeitlichen Zusammenhänge und Fehlens von ärztlichen Diagnosen und Nachuntersuchungsergebnissen. Sie errechneten aus den Arbeiten von *Brown* und *Nathan*, *Brawner*, *Pitt* 1957, *Hill* sowie *Siegel* und *Greenberg* eine Mißbildungsfrequenz unter lebendgeborenen Kindern von 47 % bei Erkrankung der Mutter in den ersten 4 Wochen, von 22 % im 2., von 7 % im 3. und von 6 % im 4. Monat. Da aber Aborte und

Totgeburten nicht mitgezählt wurden, ist eine Beurteilung des effektiven Risikos nach diesen Zahlen nicht möglich.

Manson, Logan und *Loy* publizierten 1960 einen für das Ministry of Health über dieses Thema ausgearbeiteten Bericht. In den Jahren 1950–52 waren sämtliche Geburten in England und Schottland nach durch Infektionskrankheiten komplizierten Schwangerschaften verfolgt worden. Es handelte sich um prospektive Nachforschungen, doch konnte leider nicht in allen Fällen die Diagnose von einem Arzt sichergestellt werden. Auch war als Folge der Beteiligung sämtlicher Medical Officers of Health eine sehr unterschiedliche und subjektive Beurteilung der Fälle zu erwarten, der man allerdings dadurch entgegenzuwirken versuchte, daß alle wesentlichen Einzelheiten enthaltende Registrierkarten ausgearbeitet wurden. Für die Risikoanalyse konnten 578 Fälle von Rubeolen in graviditate (80 % aus der Epidemiespitze 1952) und 5717 Kontrollfälle ausgewertet werden. Rubeolen wurden bei 202 Frauen zwischen 1. und 12. Woche diagnostiziert. Die Daten der Spontanaborte, Totgeburten und Todesfälle von Kindern unter 2 Jahren sind in Tabelle VII zusammengestellt. 11 (5 %) Frauen aus der

Tabelle VII. Ausgang der Schwangerschaft bei Frauen mit Rubeolen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe (*Manson et al.*).

	Spontan- aborte	Tot- geburten	Gestorben in ersten zwei Lebensjahren	Lebende Kinder im Alter von zwei Jahren
	%	%	%	%
Rubeolen der Mutter bis zur 12. Woche	5,0	4,5	6,9	83,6
Kontrollserie	2,4	2,4	2,4	92,8
Rubeolen der Mutter nach der 12. Woche	0,3	3,0	2,7	94,0
Kontrollserie	0,5	2,6	2,6	94,3

Gruppe des 1. Trimesters abortierten spontan, zweimal so häufig wie in der Kontrollserie (2,4 %). 20 Kinder wurden totgeboren, 9 (4,5 %) waren während des 1. Trimesters der Wirkung des Rubeolenvirus ausgesetzt gewesen (Kontrollgruppe 2,4 %). Es zeigte sich auch, daß die Sterblichkeit in den ersten zwei Lebensjahren unter den Rubeolenkindern erheblich größer war: ihre Mortalitätsrate betrug 76,5 auf 1000

Lebendgeburten oder 3 mal mehr als in der Vergleichsserie (25,8 auf 1000). Unter den Kindern, die starben, hatten 46 % der Rötelngruppe schwere Defekte gegenüber 34 % der Kontrollgruppe. Ein Geburtsgewicht von 2500 g und weniger wurde bei 17,7 % der Kinder von Frauen, die sich die Infektion während der ersten 3 Monate der Gravidität zugezogen hatten, festgestellt. Mißbildungen, die ein Weiterleben in Frage stellten oder die zumindest ein schweres Handicap für die Kinder bedeuteten, wurden als schwer bezeichnet, alle andern der Gruppe der leichtern Anomalien zugeteilt. Unter den 547 Lebendgeburten aus der Rubeolenserie wurden 37 schwere Defekte gemeldet, wovon 29 (15,8 %) auf das erste Trimester entfielen (Kontrolle 2,3 %). Die entsprechenden Zahlen für die 4wöchigen Intervalle sind in Tabelle VIII zusammengestellt. Von den typischen Mißbildungen des Rō-

Tabelle VIII. Anzahl und Prozentsatz von lebendgeborenen Kindern mit und ohne schwerere Mißbildungen in der Kontrollgruppe und der Rubeolengruppe nach Schwangerschaftsmonaten aufgeteilt, in denen die Infektion der Mutter erfolgte (aus *Manson, Logan und Loy*).

Rubeolen bei der Mutter	Anzahl Fälle	Kinder ohne Mißbildungen		Kinder mit Mißbildungen	
		Anzahl	%	Anzahl	%
während 1.—4. Woche	45	38	84,4	7	15,6
während 5.—8. Woche	61	49	80,3	12	19,7
während 9.—12. Woche	77	67	87,0	10	13,0
während 1. Trimester	183	154	84,2	29	15,8
während 13.—16. Woche	72	69	95,8	3	4,2
während 17.—20. Woche	77	75	97,4	2	2,6
während 21.—24. Woche	67	65	97,0	2	3,0
während 25.—28. Woche	52	52	100,0	0	—
während 2. Trimester	268	261	97,4	7	2,6
während 29.—32. Woche	47	46	97,9	1	2,1
während 33.—36. Woche	31	31	100,0	0	—
während 37.—40. Woche	14	14	100,0	0	—
während 3. Trimester	92	91	98,9	1	1,1
nicht bestimmbar	4	4	—	0	—
Total	547	510	93,2	37	6,8
Kontrollgruppe	5455*	5326	97,6	128	2,3

* 1 Kind konnte nicht untersucht werden.

teln-Syndroms wurden Herzfehler am häufigsten diagnostiziert (7,1 %; Kontrolle 0,5 %), dann Katarakt (5,5 %; Kontrolle 0,07 %). Der Prozentsatz an tauben Kindern wurde auf 6 % geschätzt (Kontrolle 0,07 %), doch wurde die Diagnose nur in 2,7 % mit Sicherheit gestellt. Die große Korrektur ergab sich erst nach der 2. Nachuntersuchung.

Eine 2. Nachuntersuchung von 57 Kindern aus der ursprünglichen Untersuchungsserie von *Manson et al.* im Alter von 3–6 Jahren, deren Mütter alle im Zeitraum von der 1. bis 18. Woche an Rubeolen gelitten hatten, wurde von *Jackson und Fisch* 1958 vorgenommen, wobei 3 leichte und 15 schwere Mißbildungen, darunter 12 mal Taubheit allein, sowie 5 mal leichte erworbene Beeinträchtigung des Hörvermögens festgestellt wurden, so daß nur 34 Kinder ohne Befund waren. In einer gleich großen Vergleichsgruppe fand man dagegen nur eine leichtere Anomalie und ebenfalls 5 leichte, erworbene Hörschäden, so daß 51 Kinder normal waren. Die Mütter der 12 Kinder mit Innenohrtaubheit allein waren alle im Zeitraum von der 6.–14. Woche der Schwangerschaft an Röteln erkrankt gewesen. Berechnet man deshalb den Prozentsatz für die ersten 16 Wochen, so erhöht sich dieser auf 30,4 % für die tauben Kinder (davon 24,5 % schwererer Natur) oder auf 32,6 %, wenn alle klassischen Anomalien mitgezählt werden. Von den insgesamt 24 Fällen mit einem gestörten Hörvermögen wurde die Diagnose nur bei 5 Kindern schon im Alter von 1–2 Jahren gestellt; alle hatten schwere doppelseitige Taubheit. Die Fälschung des statistischen Ergebnisses, das aus einer einmaligen frühen Untersuchung resultiert, ist offensichtlich: Nicht nur kann die Mehrzahl der tauben Kinder zu einem so frühen Zeitpunkt nicht erkannt werden, sondern diese werden auch nicht als durch Röteln in der Schwangerschaft geschädigt taxiert, da die Taubheit oft solitär auftritt. Wenn man diese vielen Fälle von kongenitaler Taubheit in die Statistik miteinbezieht, so erhöht sich die Schädigungsquote ganz beträchtlich. Um weitere solche Fehler zu vermeiden, beschlossen *Manson et al.*, auch die übrigen Kinder aus der Rubeolenserie der ersten 18 Wochen einer zweiten Nachuntersuchung zu unterziehen, leider ohne adäquate Kontrollgruppe. Bei 180 Kindern fand man 24 schwere Defekte, davon 20 mal Taubheit verschiedenen Grades (nur 7 mal war die Diagnose bei der 1. Untersuchung gestellt worden). Die Ergebnisse sind in Tabelle IX zusammengestellt. Schwere Mißbildungen kamen bei 21,5 % der Kinder nach Röteln der Mutter in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft vor oder, auf die ersten 16 Wochen bezogen, bei 19,3 % der Kinder. Die entsprechenden Zahlen für Taubheit allein

Tabelle IX. Anzahl und Prozentsatz der Kinder mit schwereren kongenitalen Mißbildungen, im speziellen mit Taubheit, bei der zweiten Nachuntersuchung im Alter von 3—7 Jahren (aus *Manson et al.*).

Rubeolen bei der Mutter während	Untersuchungsgruppe von Jackson/Fisch + übrige Kinder						alle Kinder					
	Anzahl		Mißbildungen		Taubheit		Anzahl		Mißbildungen		Taubheit	
	Fälle	Anzahl	%	Anzahl	%	Fälle	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1.— 4. Woche	8/ 26*	1/ 4	12,5/15,4	0/ 4	— /15,4	34	5	14,7	4	11,8		
5.— 8. Woche	10/ 38	1/10	10,0/26,3	1/ 9	10,0/23,7	48	11	22,9	10	20,8		
9.—12. Woche	20/ 42	11/ 4	55,0/ 9,5	11/ 2	55,0/ 4,8	62	15	24,2	13	21,0		
1.—12. Woche	38/106	13/18	34,2/17,0	12/15	31,6/14,2	144	31	21,5	27	18,8		
13.—16. Woche	8/ 50	2/ 6	25,0/12,0	2/ 5	25,0/10,0	58	8	13,7	7	12,1		
1.—16. Woche	46/156	15/24	32,6/15,4	14/20	30,4/12,8	202	39	19,3	34	16,8		
17.—18. Woche	11/ 24	0/ 0	—/—	0/ 0	— / —	35	0	—	0	—		

* Die erste Zahl bezieht sich auf die Untersuchungsgruppe von *Jackson* und *Fisch*, die zweite auf die übrigen Kinder.

sind 18,8% respektive 16,8%. Außer den klassischen wurden sehr wenige Mißbildungen gemeldet, so daß eine Beurteilung ihrer Signifikanz nicht möglich war. *Manson et al.* erhielten also eine relativ hohe Schädigungsrate, die sie aber nicht von der Meinung abhielt, daß die Mehrzahl der geschädigten Kinder eine normale Schule besuchen können und deshalb für ihr Leben nicht schwerstens behindert sein müssen. (Der Bericht von *Sheridan* zeigt allerdings, daß doch nur etwa die Hälfte der betroffenen Kinder in normalen Schulen erzogen werden können!).

Mullins et al. beobachteten 22 schwangere Frauen, die während einer Rötelnepidemie in Baton Rouge erkrankten. Die Diagnose wurde ausnahmslos von Ärzten gestellt; es wurden keine Aborte registriert, so daß der Verlauf aller 22 Fälle beobachtet werden konnte. Unter den 13 Kindern, deren Entwicklung in den ersten 8 Wochen durch Rubeolen der Mutter kompliziert worden war, wiesen 10 typische Mißbildungen auf, während von den 3 Kindern mit Rubeolen der Mutter im Zeitabschnitt von der 9.—12. Woche zwei ohne und nur eines mit Befund war. Die entsprechenden Prozentsätze sind demnach 76,9% respektive 33,3% oder im Mittel, auf die Gesamtzahl der Fälle bezogen, 50%.

Kanthor und *Strother* publizierten 1960 einen Bericht über 72 gravide Frauen, die während des ersten Trimesters an Rubeolen er-

krankt waren. 11 therapeutische und 6 spontane Aborte wurden vermerkt. Diese wie auch die Totgeburten wurden nicht untersucht. Am Termin wurden 47 normale Kinder (85 %) und 8 geschädigte (3 Herzstörungen, 2 Katarakte, 1 Taubheit, 2 Totgeburten) geboren. Diese Autoren fanden also eine Abortrate von 10 % und eine Mißbildungsfrequenz von 14,5 % im 1. Trimester. Leider können diese Ergebnisse nicht mit den Daten einer Kontrollgruppe verglichen werden.

Lock et al. (1961) untersuchten in ihrem Patientengut, wieviele Mißbildungen in den ersten Lebensmonaten nicht entdeckt werden konnten und wieviele anfänglich als Anomalie bezeichnete Befunde sich bei der Nachuntersuchung im Alter von 16–25 Monaten als normal erwiesen. Von insgesamt 46 Mißbildungen wurden 12 (26,1 %) bei der 1. Untersuchung nicht bemerkt und 7 (15,2 %) von 27 vermuteten Befunden konnten nun mit Sicherheit als Mißbildung bestätigt werden, so daß 41,3 % der Befunde bei der 1. Untersuchung nicht, respektive nicht mit Sicherheit rubriziert werden konnten. Bei 84 Frauen trat ein Rötelnexanthem während der Schwangerschaft auf (nur 36 mit ärztlicher Diagnose) und 92 waren der Infektion nur ausgesetzt, ohne manifest zu erkranken. Nur 7 Kinder aus der Rubeolengruppe wiesen typische Mißbildungen im Sinne des Gregg'schen Syndroms auf; die entsprechenden Prozentsätze für die ersten 3 Monate sind: 50 %, 14,3 % und 10,5 %. Waren die Mütter Röteln nur exponiert, so hatte dies keinen Einfluß auf den Keimling. Wie aus Tabelle X zu entnehmen ist, waren diese Mißbildungen relativ oft

Tabelle X. Kinder mit kongenitalen Mißbildungen nach Rubeoleninfektion der Mutter während der Schwangerschaft (nach *Lock et al.*).

Schwangerschaftswoche bei Ausbruch der Rubeolen	Zahl der Fälle	schwere Mißbildungen		typische Rubeolen-Mißbildungen	
		Anzahl	%	Anzahl	%
1.— 4. Woche	6	3	50,0	3	50,0
5.— 8. Woche	14	4	28,6	2	14,3
9.—13. Woche	19	5	26,3	2	10,5
14.—26. Woche	31	1	3,2	0	—
27.—40. Woche	15	1	6,7	0	—
Total	85	14	16,5	7	8,2
Kontrollgruppe	231	13	5,6	0	—

mit andern uncharakteristischen Anomalien vergesellschaftet. Die Autoren machen darauf aufmerksam, daß Statistiken ohne Ergebnisse von Nachuntersuchungen ein falsches Bild der Verhältnisse geben. Sie sind sich auch bewußt, daß der Termin ihrer Nachuntersuchung zu früh angesetzt ist, um alle Kinder mit einem gestörten Hörvermögen zu erfassen.

Pitt berichtete 1961 über eine das ganze Gebiet Australiens umfassende Untersuchung prospektiver Art. Die Diagnose wurde in der Mehrzahl der Fälle von zwei Ärzten bestätigt. 145 Fälle wurden beobachtet. Bei 14 (23 %) von 61 Frauen, die während des 1. Trimesters erkrankten, wurde ein therapeutischer Abort eingeleitet. Ebensoviele Spontanaborte wurden gemeldet. 18 Kinder zeigten schwere Mißbildungen, aber nur bei 13 war eine Beziehung zu Rubeolen wahrscheinlich. Eine Änderung dieser Zahl ist durch die Entdeckung weiterer tauber Kinder und durch die Bestätigung von damals nur vermuteten Herzfehlern nicht ausgeschlossen. Tabelle XI gibt die monatliche

Tabelle XI. Vorkommen von Embryopathien nach den Statistiken von *Pitt* aus dem Jahre 1961 und *Hill et al.* (nach *Pitt*).

Schwangerschafts- periode	<i>Hill et al.</i>			<i>Pitt</i>			Kombinierte Mißbildungs- rate
	Geschädigte			Geschädigte			
	Anzahl Fälle	Kinder Anzahl	%	Anzahl Fälle	Kinder Anzahl	%	
1.— 4. Woche	12	6	50	5	3	60,0	52,8
5.— 8. Woche	20	5	25	12	5	41,7	31,3
9.—12. Woche	18	3	17	33	5	15,1	15,7
13.—16. Woche	18	2	11	37	1	2,5	5,5
17.—24. Woche	17	1	6	17	0	—	2,9

Verteilung der Fälle wieder sowie Kombinationszahlen mit jener aus der Statistik von *Hill et al.* Somit endeten im Untersuchungsgut von *Pitt* 26 % der Schwangerschaften, die während des ersten Trimesters durch Röteln kompliziert worden waren, mit der Geburt eines mißbildeten Kindes. Die Raten der ersten 3 Monate sind: 60 %, 41,7 % und 15,1 %.

Über eine ausgedehnte Rötelnepidemie 1951 in Schweden liegen mehrere Berichte *Lundströms* vor. Der letzte aus dem Jahre 1962 enthält Ergebnisse von Nachuntersuchungen bei den Kindern im Alter

von 1–3 Jahren. In die Analyse wurden 1159 Kinder von 1146 Frauen mit positiver Rötelnanamnese (= R-Gruppe), die Kinder von 1349 Frauen, die Rubeolen nur ausgesetzt, dabei aber nicht manifest erkrankt waren sowie 718 Kontrollkinder miteinbezogen. Die Frequenz von Spontanaborten war höher in der R-Gruppe als in der Kontrollserie, doch konnten keine zuverlässige Schätzungen angestellt werden, da die meisten Aborte vor dem Beginn der Untersuchung stattfanden und deshalb mehrheitlich der statistischen Erfassung entgingen. Zudem wurde in 276 Fällen, bei welchen die Röteln in der Frühschwangerschaft auftraten, ein therapeutischer Abort eingeleitet. In Tabelle XII ist das ganze Zahlenmaterial *Lundströms* enthalten. Daraus ist auch zu ersehen, daß Totgeburts- und Säuglingssterblichkeitsraten in der R_{I-III} Gruppe (das heißt: Röteln traten in den Schwangerschaftsmonaten 1–3 auf) signifikant höher waren als in der Kontrollserie. In derselben Gruppe fand man auch eine bedeutend erhöhte Mißbildungsfrequenz. Bei 17 Kindern wurde ein kongenitaler Katarakt

Tabelle XII. Zahl der Geburten sowie Häufigkeit und Prozentsatz von Totgeburten, kindlicher Mortalität und Mißbildungen der Kinder im Alter von 1–3 Jahren, gegliedert nach der Schwangerschaftsperiode bei Ausbruch der Rubeolen, resp. Rötelnkontakt (zusammengestellt aus *Lundström* 1962).

	Rötelninfektion in der Schwangerschaft						Rötelnkontakt ohne Erkrankung						Kontrolle
	Monat			Trimester			Nicht Immune			Immune			
	1.	2.	3.	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.	
Zahl der Geburten	117	157	189	463	513	170	303	414	234	121	176	101	712
Totgeburten	4	7	3	14	10	1	11	7	3	4	4	2	14
%	3	4	2	3	2	1	4	2	1	3	2	2	2
Lebendgeburten	113	150	186	449	503	169	292	407	231	117	172	99	671
Kindliche Mortalität	3	4	11	18	13	1	8	11	4	1	4	0	11
%	3	3	6	4	3	1	3	3	2	1	2	0	2
Untersuchte Kinder	109	144	172	425	484	165	277	388	222	113	168	99	671
Kinder mit Mißbildungen	19	24	15	58	15	3	8	13	6	3	6	3	29
%	17	17	9	14	3	2	3	3	3	3	4	3	4
Kinder mit Mißbildungen an Augen, Ohren und Herz	13	18	15	46	5	0	2	2	2	0	1	1	5
%	11	11	8	10	1	0	0,7	0,5	0,9	0	0,6	1	0,7

diagnostiziert. Die ophthalmoskopische Untersuchung ergab ferner bei 20 % der Kinder der Chorioretinitis sehr ähnliche Veränderungen der Retina. *Barr* und *Lundström* unterzogen 44 Kinder im Alter von 6–8 Jahren einer genauen Gehörsuntersuchung und fanden bei 22 % (oder 30 % der R_{I-III} Kinder) eine Beeinträchtigung des Hörvermögens, und zwar meist bei Kindern ohne andere Symptome des Gregg'schen Syndroms. Die Häufigkeit von kardio-vaskulären Störungen war in der R_{I-III} Gruppe ebenfalls signifikant größer (6 % gegenüber 0,7 % in der Kontrollserie). Von den im Zusammenhang mit Rubeolen seltener beschriebenen Anomalien kamen Meningocoele, Dacryostenose, Kryptorchismus und verzögerte Zahnentwicklung gehäuft vor bei Kindern, deren Mütter während des 1. Trimesters an Röteln litten, als bei Kontrollkindern. Besondere Aufmerksamkeit wurde auf Länge, Gewicht und Kopfumfang der Kinder gelegt. Im Durchschnitt waren die Kinder der R_{I-III} Gruppe bedeutend weniger groß und schwer bei der Geburt und hatten in der Regel auch einen subnormalen Kopfumfang. Ein deutlicher Unterschied im Vergleich zu den Kontrollkindern war auch noch bei der Nachuntersuchung festzustellen. Ein Vergleich unter den Kindern der R_{I-III} Gruppe zeigte, daß Untergewicht, subnormale Länge und Kopfumfang sowie verzögerte funktionelle Entwicklung bei Kindern, die Zeichen des Röteln-Syndroms auswiesen, noch viel ausgeprägter waren als bei den «symptomfreien» Kindern, daß aber bei den letzteren diesbezüglich noch signifikante Unterschiede im Vergleich mit Kontrollkindern vorhanden waren. Wie aus Tabelle XII zu entnehmen ist, hatten 13 Kinder (11 %) von 117, deren Mütter im 1. Monat an Rubeolen litten, typische Mißbildungen. Die entsprechenden Zahlen für den 2. und 3. Monat sind: von 157 Kindern waren 17 (11 %) geschädigt respektive von 189 15 (8 %). Die Mißbildungsrate für das 1. Trimester beträgt demnach 10 %. Diese Zahl bezieht sich nur auf die klassischen Abnormalitäten. Auch sind die 14 Totgeburten aus dem 1. Trimester nicht berücksichtigt worden. *Lundström* berechnete die statistischen Fehlergrenzen von 7–17 %. Interessant sind jene 47 Fälle (der total 117 R_I -Fälle), bei denen die Infektion in den ersten 15 Tagen nach der letzten Menstruation erfolgte, denn die Mißbildungsrate für diesen Zeitabschnitt betrug nur 2 % (1 Katarakt) und lag somit erheblich unter derjenigen des ganzen ersten Monats, die 11 % betrug. Das heißt aber, da Röteln in den ersten zwei Wochen nach der letzten Menstruation offensichtlich wenig Einfluß auf die Entwicklung des Keimlings haben, daß das Risiko einer Schädigung in der 3. und 4. Schwangerschaftswoche ver-

hältnismäßig hoch ist. (Dies könnte eine Erklärung dafür sein, daß in jenen Statistiken, die sehr hohe Schädigungsraten für den 1. Monat angeben, relativ wenige Fälle Rubeolen aus dem Zeitraum der ersten 14 Tage nach der letzten Menstruation aufgenommen wurden). Trotz anderslautenden früheren Berichten *Lundströms* konnten keine Unterschiede zwischen den Kindern der Kontrollgruppe und jenen von immunen und nicht-immunen Müttern festgestellt werden, die der Infektion wohl ausgesetzt waren, aber nicht manifest erkrankten. Die Zuverlässigkeit dieser Resultate wird am meisten dadurch beeinträchtigt, daß nur bei einem Sechstel der schwangeren Frauen die Diagnose Rubeolen von einem Arzt gestellt worden war. Zudem mag der Ausschluß von 276 Fällen aus der kritischen Phase (therapeutische Aborte) auch einen gewissen Einfluß auf die Ergebnisse gehabt haben. Sicher ist auch der Zeitpunkt der Nachuntersuchung zu früh gewählt, um alle tauben Kinder zu erfassen.

Liggins und *Phillips* veröffentlichten 1963 einen vorläufigen Bericht über die Rötelnepidemie 1959 in Neuseeland. 89 Fälle wurden verwendet; immer diagnostizierte ein Arzt das Rötelnexanthem. 22 Schwangerschaften endeten vorzeitig: 7 mit einem Spontanabort, 15 mal wurde ein therapeutischer Abort eingeleitet. So konnten schließlich 67 Kinder bei Geburt und im Alter von 1–2 Jahren ein zweites Mal untersucht werden (eine weitere Nachuntersuchung ist geplant). 3 Kinder starben, 2 davon mit multiplen Schädigungen der Embryopathia rubeolica. 12 Kinder wiesen typische Mißbildungen auf (6 Katarakte, 3 Chorioretinitis, 8 Taubheit, 7 Herzfehler); das mittlere Geburtsgewicht dieser Säuglinge betrug 2600 g. Tabelle XIII gibt die

Tabelle XIII. Vorkommen von Mißbildungen, gegliedert nach Schwangerschaftswochen bei Ausbruch der Rubeolen (nach *Liggins* und *Phillips*).

Schwangerschaftswoche bei Ausbruch der Rubeolen	Zahl der Fälle	Kinder mit Mißbildungen	
		Anzahl	%
1.— 4. Woche	2	2	100
5.— 8. Woche	12	6	50
9.—12. Woche	15	2	13
13.—16. Woche	16	2	12
1. Trimester (1.—13. Woche)	32	11	34

monatliche Inzidenz wieder. Für das erste Trimester fanden diese Autoren eine Mißbildungsrate von 34 %.

Aufschluß über die Entwicklung in der Kindheit der von *Manson et al.* untersuchten Kinder gibt die Studie von *Sheridan* (1964). 227 Kinder, deren Mütter in den ersten 18 Wochen der Schwangerschaft an Röteln erkrankt waren, wurden im Alter von 8–11 Jahren einer erneuten, genauen Untersuchung unterzogen. Schwere Anomalien waren bei 33 (15 %) vorhanden und leichtere bei 37 (17 %). 43 (19 %) Kinder hatten kein normales Hörvermögen; 17 wurden erstmals bei dieser 3. Nachuntersuchung entdeckt. 23 Kinder litten an bilateraler, mäßiger bis schwerer Taubheit. Auch konnten 8 Augendefekte erstmals festgestellt und 14 kardio-vaskuläre Störungen definitiv diagnostiziert werden. Besonders interessant sind aber die Befunde bezüglich geistiger Entwicklung der Kinder. Es zeigte sich nämlich, daß weder der Prozentsatz an schwer erziehbaren oder emotionell instabilen Kindern im Vergleich mit einer Kontrollgruppe erhöht war noch daß die Beurteilung der Intelligenzquotienten abnorme Ergebnisse aufdeckte. 92 % der Kinder besuchten die gewöhnliche Volksschule, 3 % davon mit spezieller Hilfe (zusätzliche Sprechschulung, Hörapparate). 20 Kinder, die in der Mehrzahl taub waren, mußten in Spezialschulen erzogen werden. Es scheint also, daß eine geistige Minderentwicklung eine weit weniger häufige Folge von kongenitalen Rubeolen ist als man oft angenommen hat. Prinzipiell ist zu diesem Zahlenmaterial zu sagen, daß die gleichen Unsicherheitsfaktoren wie der Statistik von *Manson et al.* auch dieser Studie anhaften.

Über prospektive Nachforschungen in den Jahren 1949–62 in Nassau County berichtete *Tartakow* (1964). 126 Fälle von Rubeolen während der Schwangerschaft konnten verfolgt werden; die Diagnose wurde mehrheitlich von Ärzten gestellt. Nur 36 der total 70 Frauen, die sich die Infektion während des 1. Trimesters zugezogen hatten, gebaren ein lebendes Kind; 6 hatten schwere Mißbildungen (= 16,7 %), 3 nur leichtere Anomalien. Bei den übrigen 34 Frauen wurde die Schwangerschaft vorzeitig beendet, indem 27 mal ein therapeutischer Abort ausgeführt wurde und 7 Spontanaborte erfolgten. Sehr irreführend ist aber die Schlußfolgerung *Tartakows*, daß bei Rubeolen der Mutter im 1. Trimester der Gravidität mit einer Abortrate von 48,6 % gerechnet werden müsse. Diese beiden Möglichkeiten eines vorzeitigen Fruchtwurdes sind derart verschieden, daß eine kombinierte Auswertung etwas komisch anmutet.

Lorant und *Radl* publizierten 1964 erstmals eine größere prospektive Statistik aus einem Land Mitteleuropas. 89 Fälle von Rubeolen während der Schwangerschaft wurden während der Rötelnepidemie 1961 in Oesterreich, teils spontan, teils mittels Fragebogen, gemeldet; bei 33 davon erfolgte die Infektion im 1. Trimester. Die Kinder wurden bei Geburt und im Alter von 8–12 Monaten untersucht. Dieser Zeitpunkt ist sicher zu früh angesetzt, um Hörschäden zu beurteilen oder nähere Aussagen über die geistige und funktionelle Entwicklung der Kinder zu machen. Zudem handelte es sich um rein klinische Untersuchungen ohne jegliche Hilfsmittel wie etwa ein Augenspiegel. Die typische Embryopathie (Herzfehler, Katarakt) wurde bei 33 % der Fälle festgestellt, alle nach Röteln der Mutter in der 5.–8. Schwangerschaftswoche. Auf die ersten 2 Monate oder auf das 1. Trimester bezogen, trat sie bei 17,6 % respektive bei 12,5 % der Fälle auf. Beträchtlich über der allgemeinen Inzidenz lag im Material von *Lorant* und *Radl* auch die Frühgeburtsrate: 17,9 % gegenüber 6–7 % in der Kontrollserie. Dagegen fanden sie sehr niedrige Quoten bezüglich Spontanaborten, wahrscheinlich weil die meisten frühen Aborte der statistischen Erfassung entgangen sein dürften. Weder die immunen noch die nicht-immunen Frauen, die Röteln nur ausgesetzt waren ohne zu erkranken, gebaren Kinder mit pathologischen Befunden.

Die USA wurden im Winter-Frühling 1964 von einer sehr ausgedehnten Rötelnepidemie heimgesucht. Man schätzt, daß in der darauf folgenden Zeit über 30 000 mißbildete Kinder geboren wurden. Genaue Statistiken liegen noch keine vor, doch ist verschiedene Male in übereinstimmender Weise über eine Anzahl im Zusammenhang mit Rubeolen auftretende, neuartige Symptome berichtet worden. *Plotkin et al.* beschrieben 60 Embryopathiefälle aus Philadelphia (die Autoren rechnen mit gut 240 rötelnngeschädigten Kindern allein in dieser Stadt). In Tabelle XIV sind die Symptome von 21 Kindern zusammengestellt, von welchen das Virus isoliert werden konnte. Neben den üblichen Symptomen des Gregg'schen Syndroms kamen jedoch auch Thrombocytopenie und Purpura, Hepatosplenomegalie und röntgenologische Veränderungen der langen Röhrenknochen in einem hohen Prozentsatz vor. Diese Symptome sind noch viel häufiger von *Rudolph et al.* festgestellt worden, nämlich bei 60–80 % der von ihnen untersuchten Kinder, deren Mütter während des 1. Trimesters der Gravidität Rubeolen durchmachten. Das Durchschnittsgeburtsgewicht dieser Neugeborenen betrug 2083 g. 5 der 25 Kinder starben in den ersten Lebensmonaten. Ähnliche Feststellungen machten auch *Banatvala et al.*

Tabelle XIV. Klinische Symptome bei Geburt von 21 Kindern, deren Mütter während der Gravidität an Röteln erkrankten (nach *Plotkin et al.*, 1965).

Symptom	Anzahl Kinder, bei denen diese Symptome vorhanden waren	
	Quote	%
Geburtsgewicht unter 2500 g	12/21	57
Augendefekte	16/21	76
Herzvitien	14/21	67
Augendefekte und Herzvitien	11/21	52
Thrombocytopenie und Purpura	9/21	43
Hepatosplenomegalie	7/21	33
Abnormer Röntgenbefund an den langen Röhrenknochen	7/21	33

und *Korones et al.*, über deren Untersuchungsergebnisse bereits früher berichtet wurde.

VI. Schlussfolgerungen

Wie groß ist nun eigentlich die Gefahr einer abnormen Entwicklung des Foeten bei Rubeolen in graviditate? Leider gehen die Angaben der verschiedenen Autoren weit auseinander, so daß die Frage nach dem Risiko nicht eindeutig beantwortet werden kann. Tritt die Infektion der Mutter im 1. Trimester der Schwangerschaft auf, so ist, in übereinstimmender Weise, die Gefährdung des Keimlings am größten; bis zum Ende des 4. Lunarmonats ist sie immer noch bedeutend und nimmt nachher rasch ab. Entscheidend beeinflußt wird die Zuverlässigkeit der statistischen Schädigungsraten u. a. dadurch, daß nur geborene Kinder untersucht werden, eine histologische Analyse vorzeitig abgegangener Früchte aber meist unterlassen wird, die, wie wir gesehen haben, oft schwerstens geschädigt sind und deren Miterfassung für die Berechnung der Schädigungsraten absolut erforderlich ist.

Am aufschlußreichsten scheint uns die Statistik von *Manson et al.* zu sein, obwohl auch bei dieser Arbeit nicht alle Kriterien einer rein prospektiven Ermittlung berücksichtigt werden konnten. Die Abort- und Totgeburtenraten bei Rubeolen bis zur 12. Woche waren doppelt so groß wie in einer Kontrollserie, die Kindersterblichkeit bis zum 2. Altersjahr gar 3 mal größer. Nach der 2. Nachuntersuchung

der Kinder im Alter von 3–7 Jahren errechneten die Autoren eine Mißbildungsrate von 21,5 % für die Fälle mit Rubeolen im 1. Trimester (14,7 %, 22,9 % und 24,2 % für die ersten 3 Monate), oder, auf die ersten 16 Wochen bezogen, von 19,3 % (4. Monat: 13,7 %). Taubheit war der am häufigsten beobachtete Defekt. Bei der 3. Nachuntersuchung (5 Jahre später) wurden von *Sheridan* weitere Fälle von Taubheit und Augendefekten gefunden. Nur ungefähr die Hälfte der geschädigten Kinder konnte die normalen Schulen besuchen.

Zu groß sind die Unterschiede im Vorgehen der einzelnen Autoren, als daß die Ergebnisse ihrer statistischen Erhebungen auf irgendeine Weise kombiniert ausgewertet werden könnten. Der Versuch ist dennoch von *Lundström* 1962 und *Froewis* 1964 unternommen worden. Sie erreichten wohl eine ansehnliche Zahl von Rubeolenfällen in der Schwangerschaft, die daraus abgeleiteten Risikoraten dürften aber kaum als statistisch wertvoller angesehen werden als die der einzelnen Arbeiten.

Welches sind nun die in einer statistischen Arbeit zu berücksichtigenden Punkte, die eine exakte Abschätzung der kindlichen Gefährdung erlauben würden?

Es muß sich um eine prospektive Ermittlung handeln.

Verifizierung der klinischen Diagnose mittels eines Labortests (der von *Brown et al.* entwickelte, schnelle, auf fluoreszenzmikroskopischer Basis fundierende Nachweis der Rötelnantikörper dürfte in dieser Hinsicht bald eine Lösung bringen).

Einheitliche Beurteilung der Mißbildungen und deren Schweregrade. Nachuntersuchung aller Kinder zu verschiedenen Zeitpunkten (im Alter von 1–3 Jahren, zu Beginn und am Ende des Primarschulalters, eventuell später); Anwendung von speziellen Untersuchungsmethoden (Taubheit!).

Vergleich mit der natürlichen Inzidenz von Mißbildungen, Spontanaborten etc. in einer Kontrollgruppe.

Histologische Untersuchung aller vorzeitig abgegangener Früchte und Totgeburten, unter Miteinbeziehung der therapeutischen Aborte aus der kritischen Phase.

Dieser Überblick über die prospektiven Statistiken der letzten Jahre hat gezeigt, daß die Abschätzung des effektiven Risikos für den Keimling bei Rubeolen in graviditate mit den heutigen Mitteln ein sehr schwieriges und leider auch ungenaues Unternehmen ist. Schon die Ausarbeitung eines einfachen diagnostischen Tests würde uns diesem Ziele einen großen Schritt näher bringen. Vielleicht wird aber

auch das ganze Problem in nächster Zukunft auf eine andere Ebene verschoben, dann nämlich, wenn es gelungen ist, eine Rötelnvaccine herzustellen.

VII. Zusammenfassung

Diese Arbeit gibt einerseits einen Überblick über die seit der erfolgreichen Isolierung des Rubeolenvirus gewonnenen Erkenntnisse und andererseits befaßt sie sich mit der Art und der Abschätzung des Risikos einer abnormen Entwicklung des Keimlings, wenn die Mutter während der ersten Schwangerschaftsmonate an Rubeolen erkrankt.

Das Virus läßt sich nach zwei grundlegend verschiedenen Methoden isolieren, einer direkten, die auf der Erkennung eines spezifischen cytopathischen Effektes in bestimmten Zellkulturen beruht, und einer indirekten Ausschlußmethode, die sich die Interferenzfähigkeit des Rötelnvirus mit andern Viren zunutze macht. Mit beiden Techniken gelang es neutralisierende Antikörper zu bestimmen. Das Virus ist recht verschieden von andern menschlichen Viren, sowohl in biologischer als auch in serologischer Hinsicht. Diese Erfolge hatten mehrere praktische Auswirkungen:

Es gelang erstmals, den ätiologischen Faktor in verschiedenen Epidemien sicherzustellen und Antikörpertiter-Bestimmungen durchzuführen. Auffallend war dabei der hohe Prozentsatz an subklinisch verlaufenden Rubeolen.

Das Virus wurde experimentell auf Freiwillige übertragen und die Krankheit virologisch und serologisch verfolgt. Im allgemeinen erkrankten alle Empfindlichen und entwickelten am 1. Tag nach dem Auftreten des Exanthems Antikörper gegen das Rötelnvirus. Dieses konnte aus dem Nasopharynx bis 7 Tage vor und 14 Tage nach dem Ausschlag und aus dem Serum 7 Tage vor dem Exanthem isoliert werden. Lymphknoten waren im allgemeinen am 8. Tag nach Inoculation palpabel, das Exanthem trat eine Woche später auf.

Durch zahlreiche Isolierungen des Virus aus foetalen Geweben und schließlich von Kindern, die mit Zeichen der Rubeolenembryopathie geboren wurden, ist der Beweis der Persistenz des Virus im Keimling erbracht worden. Diese Kinder wiesen hohe Titer neutralisierender Antikörper gegen das Rubeolenvirus auf, die über Jahre persistieren; man muß demnach annehmen, daß der Fötus schon intrauterin aktiv Antikörper bildet und es nicht zu einem Zustand immunologischer Toleranz kommt.

Bei 74 Embryonen wurde eine histologische Schnittanalyse durchgeführt; 50 wiesen an einem oder mehreren Organen Schädigungen auf, 23 waren ohne Befund. Am häufigsten war das Herz beteiligt (Myocardnekrosen und endocardiale Reaktion): 39 mal; die Linsen waren 32 mal pathologisch verändert. Defekte der Innenohr- und Zahnepithelien sowie der Skelettmuskulatur waren seltener.

Es wurde versucht, eine Orientierung über das Risiko bei Rubeolen in graviditate anhand der prospektiven Statistiken der letzten 10 Jahre zu geben, wobei besonders auch auf die Schwierigkeiten aufmerksam gemacht wurde, die sich prinzipiell der statistischen Erfassung der kindlichen Gefährdung entgegenstellen. Die Ansichten über das Risiko gehen weit auseinander und Übereinstimmung herrscht nur darin, daß die Gefährdung am größten ist, wenn die Infektion der Mutter während der ersten 2 Schwangerschaftsmonate erfolgt. Sie bleibt noch beträchtlich bis zum Ende des ersten Trimesters und nimmt nachher rasch ab. Die häufigsten Mißbildungen sind Taubheit, kardio-vaskuläre Störungen und Katarakt. Die Rubeolen scheinen auch verantwortlich zu sein für eine erhöhte Spontanabort- und Totgeburtenrate und die Ursache der häufig beobachteten Untergewichtigkeit der Kinder bei Geburt. Wegen des zu unterschiedlichen Vorgehens der einzelnen Autoren wurde von einer kombinierten Auswertung des Zahlenmaterials abgesehen. Die Forderungen an eine Statistik, welche die Abschätzung des effektive Risikos erlauben würde, wurden diskutiert und insbesondere festgehalten, daß dies erst möglich sein wird, wenn die klinische Diagnose durch einen einfachen Labor-test verifiziert werden kann.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr.med.E. HELD für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen. Für die zahlreichen Ratschläge und die stete Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit möchte ich ganz besonders Herrn Prof. Dr.med. G. TÖNDURY und Herrn PD Dr.med. W. E. SCHREINER herzlich danken.

VIII. Literatur

- Alford, C.A.; Neva, F.A. und Weller, T.H.:* Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *New Engl. J. Med.* 271: 1275 (1964).
- Anderson, S.G.:* Rubella virus in tissue culture. *Lancet* ii: 1107 (1954).
- Balsamo, M.R.; Giles, J.P.; Green, R.H.; Krugman, S.; Mirick, G.S.; Jacobs, A.M. und Tesse, B.:* Laboratory and clinical studies of rubella. *Fed. Proc.* 22: 208 (1963).
- Banatvala, J.E.; Horstmann, D.M.; Payne, M.C. und Gluck, L.:* Rubella syndrome and thrombocytopenic purpura in newborn infants. *New Engl. J. Med.* 273: 474 (1965).
- Barr, B. und Lundström, R.:* Deafness following maternal rubella. Retrospective and prospective studies. *Acta oto-laryng., Stockh.* 53: 413 (1961).
- Brawner, D.L.:* Maternal rubella: Results following an epidemic. *J. med. Ass. Ga.* 44: 451 (1955).
- Brody, J.A.; Sever, J.L.; McAlister, R.; Schiff, G.M. und Cutting, R.:* Rubella epidemic on St. Paul Island in the Pribilofs 1963. *J. amer. med. Ass.* 191: 619 (1965).
- Brown, C.M. und Nathan, B.J.:* Maternal rubella and congenital defects. *Lancet* i: 975 (1954).
- Brown, G.C.; Maassab, H.F.; Veronelli, J.A. und Francis, T.J.:* Detection of rubella antibodies in human serum by the indirect fluorescent antibody technique. *Science* 145: 943 (1964).
- Butler, N.R.; Dudgeon, J.A.; Hayes, K.; Peckham, C.S. und Wybar, K.:* Persistence of rubella antibody with and without embryopathy. *Brit. med. J.* 2: 1027 (1965).
- Campbell, M.:* Place of maternal rubella in the aetiology of congenital heart disease. *Brit. med. J.* 1: 691 (1961).
- Evans, M.W.:* Congenital dental defects in infants subsequent to maternal rubella during pregnancy. *Med. J. Austr.* 31 (2): 225 (1944).
- Froewis, J.:* Virusembryopathien. *Wien. klin. Wschr.* 76: 561 (1964).
- Giles, J.P.; Balsamo, M.R.; Green, R.H.; Mirick, G.S.; Krugman, S. und Berman, H.H.:* Rubella: Studies on the natural history and prevention of the disease. *J. Pediat.* 63: 816 (1963).
- Giles, J.P.; Cooper, L.Z. und Krugman, S.:* The rubella syndrome. *J. Pediat.* 66: 434 (1965).
- Green, R.H.; Balsamo, M.R.; Giles, J.P.; Krugman, S. und Mirick, G.S.:* Studies on the experimental transmission, clinical course, epidemiology and prevention of rubella. *Trans. Ass. amer. Physicians* 77: 118 (1964).
- Greenberg, M.; Pellitteri, O. und Barton, J.:* Frequency of defects in infants whose mothers had rubella during pregnancy. *J. amer. med. Ass.* 165: 675 (1957).
- Gregg, N.:* Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans. ophthal. Soc. Aust.* 1-4 (3): 35 (1941).
- Günalp, A.:* Growth and cytopathic effect of rubella virus in a line of green monkey kidney cells. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 118: 85 (1965).
- Habel, K.:* Transmission of rubella to macacus mulatta monkeys. *Publ. Hlth Rep., Wash.* 57: 1126 (1942).

- Heggie, A.D. und Weir, W.C.: Isolation of rubella virus from a mother and fetus. *Pediatrics* 34: 278 (1964).
- Hess, A.F.: German measles (rubella): An experimental study. *Arch. intern. Med.* 13: 913 (1914).
- Hill, A.B.; Doll, R.; Galloway, T.H.C. und Hughes, J.P.W.: Virus diseases in pregnancy and congenital defects. *Brit. J. prev. soc. Med.* 12: 1 (1958).
- Hiro, Y. und Tasaka, S.: Die Röteln sind eine Viruserkrankheit. *Mtschr. Kinderheilk.* 76: 328 (1938).
- Jackson, A.D.M. und Fisch, L.: Deafness following maternal rubella. Results of prospective investigations. *Lancet* ii: 1241 (1958).
- Ingalls, T.H.; Babbott, F.L.; Hampson, K.W. und Gordon, J.E.: Rubella: Its epidemiology and teratology. *Amer. J. med. Sci.* 239: 363 (1960).
- Kanthor, H.J. und Strother, W.K.: German measles in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 81: 902 (1961).
- Kay, H.E.M.; Peppercorn, M.E.; Porterfield, J.S.; McCarthy, K. und Taylor-Robinson, C.H.: Congenital rubella infection of a human embryo. *Brit. med. J.* 2: 166 (1964).
- Korones, S.B.; Ainger, L.E.; Monif, G.R.G.; Roane, J.; Sever, J.L. und Fuste, F.: Congenital rubella syndrome: New clinical aspects with recovery of virus from affected infants. *J. Pediat.* 67: 166 (1965).
- Lamy, M. und Seror, M.E.: Résultats d'une enquête sur les embryopathies d'origine rubéolique. *Bull. Acad. Méd. (Paris)* 140: 196 (1956).
- Leerhøy, J.: Cytopathic effect of rubella virus in a rabbit-cornea cell-line. *Science* 149: 633 (1965).
- Liggins, G.C. und Phillips, L.J.: Rubella embryopathy. An interim report on a New Zealand epidemic. *Brit. med. J.* 1: 711 (1963).
- Lock, F.R.; Gatling, H.B.; Mauzy, C.H. und Wells, H.B.: Incidence of anomalous development following maternal rubella. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 81: 451 (1961).
- Lock, F.R.; Gatling, H.B. und Wells, H.B.: Difficulties in the diagnosis of congenital abnormalities. Experience in a study of the effect of rubella in pregnancy. *J. amer. med. Ass.* 178: 711 (1961).
- Lorant, P. und Radl, H.: Rubeolenembryopathien in Oesterreich im Epidemiejahr 1961. *Münch. med. Wschr.* 106: 751 (1964).
- Lundström, R.: Rubella during pregnancy. A follow-up study of children born after an epidemic of rubella in Schweden 1951. *Acta paediat. Stockholm, Suppl.* 133 (1962).
- Manson, M.M.; Logan, W.P.D. und Loy, R.M.: Rubella and other virus diseases during pregnancy. Reports on Public Health and Medical Subjects No. 101 (1960) London Her Majesty's Stationary Office.
- McCarthy, K.; Taylor-Robinson, C.H. und Pillinger, S.E.: Isolation of rubella virus from cases in Britain. *Lancet* ii: 593 (1963).
- McIntosh, R.; Merritt, K.K. und Richards, M.R.: Incidence of congenital malformations: Study of 5964 pregnancies. *Pediatrics* 14: 505 (1954).
- Michaels, R.H. und Mellin, G.W.: Prospective experience with maternal rubella and the associated congenital malformations. *Pediatrics* 26: 200 (1960).
- Monif, G.R.G.; Avery, G.B.; Korones, S.B. und Sever, J.L.: Postmortem isolation of rubella virus from three children with rubella syndrome defects. *Lancet* i: 723 (1965).

- Monif, G.R.G.; Sever, J.L.; Schiff, G.M. und Traub, R.G.: Isolation of rubella virus from products of conception. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 91: 1143 (1965).
- Mullins, J.H.; Farris, J.A. und Atkinson, J.C.: Fetal damage from rubella during pregnancy. *Obstet. Gynec.* 15: 320 (1960).
- Neu, R.L.; Schlegel, R.J.; Leao, J.C. und Gardner, L.I.: Chromosomes of foetus following maternal rubella. *Lancet ii*: 1185 (1964).
- Neva, F.A.; Alford, C.A. und Weller, T.H.: Emerging perspective of rubella. *Bact. Rev.* 28: 444 (1964).
- Parkman, P.D.; Artenstein, M.S. und Buescher, E.L.: Recovery of rubella virus from Army recruits. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 111: 225 (1962).
- Phillips, C.A.; Behbehani, A.M.; Johnson, L.W. und Melnick, J.L.: Isolation of rubella virus. *J. amer. med. Ass.* 191: 615 (1965).
- Phillips, C.A.; Melnick, J.L.; Yow, M.D.; Bayatpour, M. und Burkhardt, M.: Persistence of virus in infants with congenital rubella and in normal infants with a history of maternal rubella. *J. amer. med. Ass.* 193: 1027 (1965).
- Pitt, D.B.: Congenital malformations and maternal rubella. *Med. J. Austr.* 1: 232 (1957).
- Pitt, D.B.: Congenital malformations and maternal rubella. *Med. J. Austr.* 1: 881 (1961).
- Plotkin, S.A.; Dudgeon, J.A. und Ramsay, A.M.: Laboratory studies on rubella and rubella syndrome. *Brit. med. J.* 2: 1296 (1963).
- Plotkin, S.A.; Boué, A. und Boué, J.G.: The in vitro growth of rubella virus in human embryo cells. *Amer. J. Epidem.* 81: 71 (1965).
- Plotkin, S.A.; Oski, F.A.; Hartnett, E.M.; Hervada, A.R.; Friedman, S. und Gowing, J.: Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. *J. Pediat.* 67: 182 (1965).
- Rowe, R.D.: Maternal rubella and pulmonary artery stenoses. *Pediatrics* 32: 180 (1963).
- Rudolph, A.J.; Yow, M.D.; Phillips, C.A.; Desmond, M.M.; Blattner, R.J. und Melnick, J.L.: Transplacental rubella in infants. *J. amer. med. Ass.* 191: 843 (1965).
- Schiff, G.M.; Sever, J.L. und Traub, R.G.: Clinical and laboratory findings of experimental infection with rubella virus. *Clin. Res.* 11: 296 (1963).
- Selzer, G.: Virus isolation, inclusion bodies and chromosomes in a rubella infected human embryo. *Lancet ii*: 336 (1963).
- Sever, J.L.; Schiff, G.M. und Traub, R.G.: Rubella virus. *J. amer. med. Ass.* 182: 663 (1962).
- Sever, J.L.; Schiff, G.M.; Bell, J.A. und Huebner, R.J.: Rubella: Frequency of antibodies among children and adults and isolation of the virus of fetal tissues. *J. Pediat.* 65: 1027 (1964).
- Sheridan, M.D.: Final report of a prospective study of children whose mothers had rubella in early pregnancy. *Brit. med. J.* 2: 536 (1964).
- Siegel, M. und Greenberg, M.: Fetal death, malformation and prematurity after maternal rubella. *New Engl. J. Med.* 262: 389 (1960).
- Sigurdardottir, B.; Givan, K.F.; Rozee, K.R. und Rhodes, A.J.: Association of virus with cases of rubella studied in Toronto. *Canad. med. Ass. J.* 88: 128 (1963).
- Swan, C.; Moore, B.; Mayo, H. und Black, G.H.B.: Congenital defect in infants following infectious diseases during pregnancy. *Med. J. Austr.* 30 (2): 201 (1943).
- Tartakow, I.J.: The teratogenicity of maternal rubella. *J. Pediat.* 66: 380 (1965).

- Taylor-Robinson, C. H.*; *McCarthy, K.*; *Grylls, S. G.* und *O'Ryan, E. M.*: Plaques formation by rubella virus. *Lancet i*: 1364 (1964).
- Töndury, G.*: Embryopathien: Über die Wirkungsweise von Viren auf den menschlichen Keimling. (Springer, Berlin 1962).
- Töndury, G.*: Aetiological factors in human malformation on Triangle 7: 90 (1965).
- Töndury, G.*: Die Gefährdung des menschlichen Keimlings durch Viren. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 25: 997 (1965).
- Valenti, C.*: Cytogenetic analysis of abortuses following maternal rubella. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 91: 1141 (1965).
- Venables, A. W.*: The syndrome of pulmonary stenosis complicating maternal rubella. *Brit. Heart. J.* 27: 49 (1965).
- Veronelli, J. A.*; *Maassab, H. F.* und *Hennessy, A. V.*: Isolation in tissue culture of an interfering agent from patients with rubella. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 111: 472 (1962).
- Weller, T. H.* und *Neva, F. A.*: Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 111: 215 (1962).
- Weller, T. H.*; *Alford, C. A.* und *Neva, F. A.*: Retrospective diagnosis by serologic means of congenitally acquired rubella infection. *New Engl. J. Med.* 270: 1039 (1964).
- Wiedemann, H. R.*: Chromosomes in Gregg's syndrome. *Lancet i*: 721 (1964).

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 28. April 1942 in Muttenz (Basel) geboren. Im Jahre 1950 übersiedelte unsere Familie nach Zürich, wo ich die Primarschule und anschließend das Gymnasium an der Kantonsschule besuchte, das ich im Herbst 1961 mit der Maturitätsprüfung Typus B abschloß. Darauf begann ich meine Studien an der medizinischen Fakultät der Universität Lausanne. 1962 bestand ich in Lausanne das erste, 1964 in Zürich das zweite Propaedeutikum. Während der Semesterferien leistete ich Militärdienst bis zum Leutnantsbrevet 1965. Nach Absolvierung der klinischen Semester in Zürich legte ich im Frühjahr 1968 das eidgenössische Staatsexamen ab.

